

WIRKUNG UND NEBENWIRKUNGEN
VON D-PENICILLAMIN
BEI DER BEHANDLUNG RHEUMATISCHER ERKRANKUNGEN

WOLFGANG REIS

1976

Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLEN 1 · RUF 0 6132 / 57 11



Tag der mündlichen Prüfung: 24. 11. 1976

Fachbereichsdekan: Prof. Dr. E. Straub

Referent: Prof. Dr. K. Miehle

Korreferent: Prof. Dr. H. P. Wolff

EINLEITUNG	1
Teil I : WIRKUNG UND NEBENWIRKUNGEN VON D-PENICILLAMIN	3
1. Chemie und Pharmakologie von D-Penicillamin	5
1.1. Chemie von D-Penicillamin	5
1.2. Pharmakologie von D-Penicillamin	5
2. Behandlung rheumatischer Erkrankungen mit D-Penicillamin	11
2.1. Chronische Polyarthrit	11
2.2. Arthritis psoriatica	16
2.3. Spondylitis ankylopoetica	16
2.4. Sklerodermie	16
3. Nebenwirkungen von D-Penicillamin	18
Teil II : EIGENE UNTERSUCHUNGEN	21
1. Methodik	23
1.1. Untersuchungskollektiv	23
1.2. Erfassung der Daten	23
1.3. Auswertung	27
2. Ergebnisse	28
2.1. Patientengut	28
2.2. Wirkung von D-Penicillamin	30
2.3. Nebenwirkungen von D-Penicillamin	36
3. Diskussion der Ergebnisse	46
4. Zusammenfassung	53
LITERATUR	55
ANHANG	69



Digitized by the Internet Archive
in 2026

EINLEITUNG

Bei Untersuchungen über den Abbau von Penicillinen wurde 1943 eine Substanz entdeckt, die den Namen Penicillamin erhielt und als Dimethylcystein identifiziert wurde. Sehr bald setzte man Penicillamin bei der Behandlung der Wilsonschen Erkrankung und als Antidot bei Intoxikationen mit Schwermetallen ein. Weitere Gesichtspunkte für therapeutische Verwendungen ergaben sich aus der Depolymerisationswirkung auf pathologische Makromoleküle und aus der Austauschreaktion mit Disulfid. Vor mehr als zehn Jahren fand Penicillamin Eingang in die Behandlung der chronischen Polyarthrititis.

Inhalt dieser Arbeit ist es, die Wirkung und die Nebenwirkungen von D-Penicillamin in der Rheumatherapie zu untersuchen. Dabei scheint es wichtig, zunächst einen Überblick über Chemie und Pharmakologie dieses Pharmakons zu geben, die Wirkungsmechanismen bei der Behandlung der chronischen Polyarthrititis und anderer rheumatischer Erkrankungen zu diskutieren sowie die Nebenwirkungen aufzuzeigen. Anschließend werden eigene Untersuchungen über die Wirkung von D-Penicillamin bei der Behandlung von Rheumakranken hinsichtlich des klinischen Effektes der Therapie und der Beeinflussung ausgewählter Laborparameter dargestellt. Ferner werden die während dieser Behandlung aufgetretenen Nebenwirkungen untersucht.

2. WIRKUNG UND NEBENWIRKUNGEN VON D-PENICILLAMIN

2.1. Wirkung und Nebenwirkungen

Die Wirkung von D-Penicillamin ist im Wesentlichen auf die Chelatbildung mit den Schwermetallen, die eine Komplexbildung mit einer Amino-Gruppe erfahren kann. Die Komplexe sind sehr leicht löslich. Als chelatbildendes Mittel ist D-Penicillamin in der Behandlung von Blei- und Kupfervergiftungen sowie bei Nierenversagen (Dialyse) eingesetzt. Die Wirkung ist bei Blei- und Kupfervergiftungen sehr schnell zu sehen. Bei Nierenversagen ist die Wirkung von D-Penicillamin auf die Nierenfunktion nicht so eindeutig. Die Wirkung ist bei Nierenversagen sehr langsam und die Nebenwirkungen sind sehr ausgeprägt.

Teil I:

WIRKUNG UND NEBENWIRKUNGEN VON D-PENICILLAMIN

Die Wirkung von D-Penicillamin beruht auf der Chelatbildung mit den Schwermetallen. Die Komplexe sind sehr leicht löslich. Die Wirkung ist bei Blei- und Kupfervergiftungen sehr schnell zu sehen. Bei Nierenversagen ist die Wirkung von D-Penicillamin auf die Nierenfunktion nicht so eindeutig. Die Wirkung ist bei Nierenversagen sehr langsam und die Nebenwirkungen sind sehr ausgeprägt.

Die Wirkung von D-Penicillamin beruht auf der Chelatbildung mit den Schwermetallen. Die Komplexe sind sehr leicht löslich. Die Wirkung ist bei Blei- und Kupfervergiftungen sehr schnell zu sehen. Bei Nierenversagen ist die Wirkung von D-Penicillamin auf die Nierenfunktion nicht so eindeutig. Die Wirkung ist bei Nierenversagen sehr langsam und die Nebenwirkungen sind sehr ausgeprägt.

Die Wirkung von D-Penicillamin beruht auf der Chelatbildung mit den Schwermetallen. Die Komplexe sind sehr leicht löslich. Die Wirkung ist bei Blei- und Kupfervergiftungen sehr schnell zu sehen. Bei Nierenversagen ist die Wirkung von D-Penicillamin auf die Nierenfunktion nicht so eindeutig. Die Wirkung ist bei Nierenversagen sehr langsam und die Nebenwirkungen sind sehr ausgeprägt.

2.2. Nebenwirkungen von D-Penicillamin

Thrombozytopenie

Die Wirkung von D-Penicillamin auf die Thrombozytenzahl ist sehr ausgeprägt. Die Wirkung ist bei Nierenversagen sehr langsam und die Nebenwirkungen sind sehr ausgeprägt. Die Wirkung ist bei Nierenversagen sehr langsam und die Nebenwirkungen sind sehr ausgeprägt.

1. CHEMIE UND PHARMAKOLOGIE VON D-PENICILLAMIN

1.1. Chemie von D-Penicillamin

ABRAHAM und Mitarbeiter (1) stießen bei Strukturanalysen von Penicillinen auf ein Spaltprodukt, das beim hydrolytischen Abbau aller Penicilline gefunden wurde. Sie nannten diese Substanz Penicillamin. Als α -Aminosäure besitzt Penicillamin ein Asymmetriezentrum, d.h. die Verbindung kommt in zwei verschiedenen stereoisomeren Formen (94) vor. Therapeutisch wird nur das D-Isomere eingesetzt.

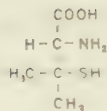
Chemisch wird D-Penicillamin exakt als D-(-)- α -Amino- β -mercaptoisovaleriansäure bezeichnet. D-(-)- β -Mercaptovalin und D-(-)- β , β -Dimethylcystein sind Synonyma. In der chemischen Struktur sind verglichen mit Cystein die beiden Methylgruppen auffällig. Die freie Sulfhydrylgruppe ist an allen biochemischen Wirkungen beteiligt (103). Drei Reaktionsweisen bestimmen das chemische Verhalten der Substanz (103): Chelatbildung mit Schwermetallionen, Austauschreaktion mit Disulfid und Reaktion mit Carbonylgruppen.

1. Zwischen Thio- und Aminogruppe entsteht über eine Wasserstoffbrücke ein fünfgliedriger Chelatring. Hier können Schwefel-affine Metalle chelatiert werden.
2. Mit Disulfiden können Austauschreaktionen eintreten. Die Reaktion läuft über ein gemischtes Disulfid und dann zum reinen Penicillamin-Disulfid unter völliger Freisetzung der Sulfhydrylgruppen des natürlichen Disulfids (17).
3. Penicillamin kann mit Carbonylgruppen ein zyklisches Thiazolidinderivat bilden, beispielsweise mit Pyridoxalphosphat (20, 103).

1.2. Pharmakologie von D-Penicillamin

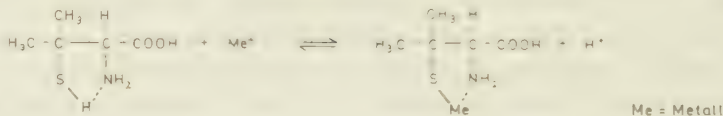
Pharmakokinetik

Die D-Form von Penicillamin wird bei enteraler Applikation passiv resorbiert. Eine aktive Resorption muß dagegen für das L-Isomere angenommen werden (109). KIENEL (69) fand bei Ratten und Kaninchen eine Resorptionsquote für D-Penicillamin von et-

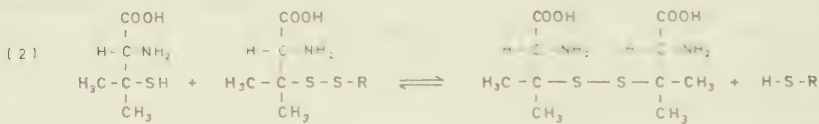


CHEMISCHE REAKTIONEN

a) Chelatbildung



b) Austauschreaktion mit Disulfid

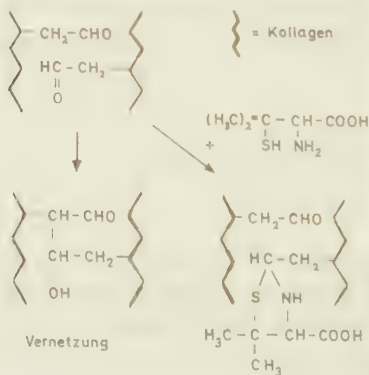


c) Reaktion mit Carbonylgruppen

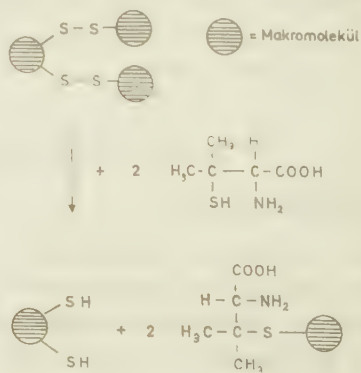


BIOCHEMISCHE REAKTIONEN (nach PÜTTER (103))

a) Hemmung der Kollagenvernetzung



b) Sprengung von Disulfidbrücken in Makromolekülen



wa 60%. Der größte Teil der Substanz wird in den oberen Dünndarmabschnitten aufgenommen. Der gleiche Autor stellte beim Menschen eine Halbwertszeit von ungefähr 3 1/2 Stunden im Blut fest. Nach Applikation wird die Substanz größtenteils von Plasmaproteinen gebunden. Nach PLANAS-BOHNE (100) wird das Pharmakon intra- und extrazellulär verteilt. RUIZ-TORRES (108) zeigte bei Untersuchungen über die Verteilung im Organismus der Ratte, daß bemerkenswert hohe Anreicherungen in bindegewebereichen Organen, in Organen mit hohem Eiweißumsatz sowie in Ausscheidungsorganen zu finden waren. In vivo dürfte D-Penicillamin am stärksten durch Disulfidbildung über Oxydation oder Austauschreaktion seine metabolische Veränderung erfahren. Ein Großteil der applizierten Substanz wird im Harn als Disulfid gefunden (17, 100, 109).

Pharmakodynamik

1. Hemmung der Kollagenvernetzung

Die kollagenolytischen Eigenschaften von D-Penicillamin wurden von vielen Autoren beschrieben (2, 9, 31, 42, 92, 106, 117). Nach den Befunden von NIMNI (91) sowie DESHMUKH und NIMNI (20) zeigt sich nach D-Penicillamin-Gabe eine Akkumulation von löslichem Kollagen. Wahrscheinlich reagiert die Substanz mit den Aldehydgruppen des Tropokollagens unter Bildung von Thiazolidinen und hemmt so die Quervernetzung und die Ausbildung von unlöslichem Kollagen (20, 30, 68, 91, 93, 103, 107). HARRIS und SJOERDSMA (44) sind der Ansicht, daß Kupfer für die Quervernetzung verantwortlich ist. D-Penicillamin inhibiert durch Kupferchelatierung diesen Effekt. Die dem Penicillamin zugeschriebene Eigenschaft, Disulfidbrücken von Proteinen zu spalten, wird auch für den Kollagenabbau in Erwägung gezogen (30, 31, 32). HOFFMAN und Mitarbeiter (50, 51) diskutierten auch den Eingriff von D-Penicillamin in die Elastinvernetzung.

2. Wirkung auf experimentelle Entzündungen

KLAMER und Mitarbeiter (70) konnten durch D-Penicillamin eine Adjuvans - Arthritis bei der Ratte hemmen, was von SCHMIDT und JAKOVLEV (111) bestätigt wurde. JUNGE-HÜLSING und Mitarbeiter (67) schlossen aus Versuchen über die Wirkung von D-Penicillamin auf das Cotton-pellet-Granulom, daß die Substanz keine

Wirkung auf Transformationspotente Zellen des hämopoetischen Systems, dagegen eine ausgeprägte Mesenchymsuppression zeigt. Die Autoren nehmen einen unmittelbaren Einfluß von D-Penicillamin auf die Entzündungszellen an, entweder durch Änderung der Syntheserate von Mukopolysacchariden oder durch Ausschwemmungsblockade dieser Substanzen aus der Mesenchymzelle. JUNGE und Mitarbeiter (66) wiesen nach D-Penicillamin-Behandlung einen Rückgang der Fibrosierung und der entzündlichen Zellinfiltration nach. Sie deuten die Mesenchymsuppression der Substanz nicht nur als Störung der Kollagenneubildung sondern auch als Hemmung der Fibroblastenproliferation. Nach MILLER und Mitarbeitern (89) wird die unspezifische Mesenchymreaktion, welche in einer Steigerung des Sulfomukopolysaccharid-Stoffwechsels ihren Ausdruck findet, unterdrückt. FRIEDRICH und ZIMMERMANN (30) sehen in der verzögerten Wundheilung unter Penicillamin eine Änderung des Mesenchymstoffwechsels.

3. Wirkung auf immunkompetente Zellen

Untersuchungen von PREUSS und Mitarbeitern (102) über die Wirkung von D-Penicillamin auf die Immunantwort zeigten keinen Einfluß der Substanz auf die Synthese humoraler Antikörper, jedoch eine deutliche Wirkung auf zellfixierte Antikörper bzw. auf T-Zell-abhängige Immunreaktionen. JUNGE und Mitarbeiter (65) sahen unter D-Penicillamin ein Absinken der Thymidin-Einbaurrate bei Lymphozyten. Ferner wurde bei Ratten eine dosisabhängige Lymphozytopenie nachgewiesen. Nach Ansicht der Autoren bedeuten diese Ergebnisse eine Immunsuppression von D-Penicillamin durch Hemmung der Desoxyribonukleinsäure-Synthese bei Lymphozyten. SCHUMACHER und Mitarbeiter (113, 114) bestätigten die Hemmung des Thymidin-Einbaus. Aus ihren Versuchen folgerten die Autoren weiterhin, daß die Hauptwirkung der Substanz bei Lymphozyten auf Hemmung der membranabhängigen Stoffwechselvorgänge beruht und eine Blockierung der immunologisch relevanten Rezeptoren weniger ausschlaggebend ist.

4. Wirkung auf Makroglobuline

DEUTSCH und MORTON (23) wiesen als erste die Dissoziation von Makroglobulinen durch Mercaptane nach. In vitro spalten diese Verbindungen die Makromoleküle durch Sprengung der die einzel-

nen Proteine zum Makrokomples vernetzenden Disulfidbrücken. GAY und Mitarbeiter (32) zeigten, daß in vitro nach Inkubation der Synovialflüssigkeit von chronisch Polyarthriti-Erkrankten mit D-Penicillamin die 22 S-Rheumafaktorenkomplexe nicht mehr nachweisbar waren. Der Gehalt an IgM-Globulin und α_2 -Makroglobulin war deutlich reduziert, ebenso IgG und IgA. In der Elektrophorese fanden sich auffallend niedermolekulare Proteinbanden, was auf die durch Penicillamin auf- bzw. abgespaltenen Proteinstücke zurückgeführt wurde. MIEHLKE und Mitarbeiter (86, 72) konnten durch Ultrazentrifugenanalyse der Verschwinden des 22 S-Gipfels und eine Zunahme der 7 S-Gammaglobuline im Serum nach D-Penicillamin-Behandlung nachweisen. Auch die Autoren JAFFE (58, 61), PAYNE und CAHILL (97) sowie ZUCKNER und Mitarbeiter (124) fanden einen Rückgang der Immunglobuline unter D-Penicillamin.

5. Antivitamin B₆-Effekt

Die Reaktion von Penicillamin mit Carbonylverbindungen zu Thiazolidinen geschieht als Kondensation. Auch die Carbonylform von Vitamin B₆, das Coenzym Pyridoxalphosphat, reagiert mit der Substanz, wobei sich die L-Form als besonders aktiv zeigt (68). Während das D-Isomere nur freies Pyridoxalphosphat bindet, reagiert L-Penicillamin auch mit dem enzymgebundenen (103). So stellten KÖRBER und Mitarbeiter (73) fest, daß Mangelerscheinungen an Vitamin B₆ unter D-Penicillamin sich seltener und in geringerem Maße manifestieren als unter der L-Form. Dieses wurde von JAFFE und Mitarbeitern (62) bestätigt.

6. Reaktion mit Cystin

D-Penicillamin wirkt durch seine Sulfhydrylaktivität auf pathologisch gespeichertes Cystin. Cystin wird dabei durch eine Thiol-Disulfid-Austauschreaktion in das gemischte Penicillamin-Cystein-Disulfid umgewandelt (17, 103).

Toxikologie

Die akute Toxizität von D-Penicillamin ist gering, ebenso die chronische Toxizität (68). Bei Toxizitätsprüfungen wiesen FRIEDRICH und ZIMMERMANN (30) gute orale und intravenöse Verträglichkeit nach. Die toxischen Dosen liegen weit außerhalb

des Bereichs der therapeutischen Mengen. Daraus sind allerdings keine Rückschlüsse auf etwaige während der Therapie auftretende Nebenwirkungen möglich (68). Teratogenitätsprüfungen zeigten keine embryonalen Mißbildungen (16). Wie CHLUD (13) in einer Zusammenstellung darlegt, findet sich kein Nachweis einer teratogenen Schädigung durch D-Penicillamin an Neugeborenen von Frauen, die vor und während der Schwangerschaft mit dem Pharmakon behandelt worden waren. Nur in einem Fall ist ein Ehlers-Danlos-Syndrom bekannt. CHLUD beurteilt diesen Fall weniger als teratogenen Schaden, sondern als eine toxische Beeinflussung der Kollagensynthese in utero. Auch sind onkogene Wirkungen von D-Penicillamin bisher nicht bekannt geworden (13, 16, 122).

2. BEHANDLUNG RHEUMATISCHER ERKRANKUNGEN MIT D-PENICILLAMIN

2.1. Chronische Polyarthrititis

Die chronische Polyarthrititis ist eine entzündliche Systemerkrankung mit überwiegendem Befall der Gelenke (4, 36, 82). Im Bereich des Gewebes der Gelenkkapsel kommt es zu Schwellung, Fibrinexsudation und zellulärer Infiltration. Die Steigerung des Sulfomukopolysaccharid - Stoffwechsels der Mesenchymzelle ist nach HAUSS (45) für die Entstehung und Erhaltung der primär im Bindegewebe lokalisierten Erkrankung entscheidend. Diese unspezifische Mesenchymreaktion ist Basisgeschehen bei der Chronifizierung. Granulationswucherungen bedingen Läsionen des Gelenkknorpels, deren Folge destruktive Veränderungen der Gelenkoberfläche sind. Ferner treten im juxtaartikulären Knochen Osteoporosen auf. Neben Zerstörung von Knorpel und Knochen kann es zur Stabilisierung durch ankylotische Reparation kommen. Die kausale Entstehung der chronischen Polyarthrititis ist bislang unbekannt. MIEHLKE (85, 86, 88) faßt die möglichen pathogenetischen Ursachen der Erkrankung folgendermaßen zusammen:

unspezifische Entzündung im Gelenk - Synovitis - Schädigung des lysosomalen Zellapparates - Bildung bzw. Wirkung von Antigen (Autoantigene wie Nukleoprotein, Mukopolysaccharid, Kollagen- und Fibrinabbauprodukte oder Hetero-Antigene bakterieller oder viraler Art) - Antikörperbildung in immun-kompetenten Zellen - Antigen-Antikörper-Reaktion - Bildung von Makrogammaglobulinen vom IgM-Typ /19S/ aus Plasmazellen (Rheumafaktoren) - Reaktion der Rheumafaktoren mit Gamma-globulinen vom IgG-Typ /9S/ aus immunkompetenten Lymphozyten unter Komplexbildung - Phagozytose der Komplexe unter Komplementverbrauch (Entstehung sogenannter Ragozyten) - Freisetzung lysosomaler Enzyme und Destruktion von Knorpel und Knochen - Antigenwirkung der Abbauprodukte und Verstärkung der bestehenden Synovitis.

Nach FASSBENDER (26, 27, 28) wird das Zustandekommen des Vollbildes der chronischen Polyarthrititis durch zwei Pathomechanismen geprägt: 1. unspezifischer exsudativ-entzündlicher Vorgang, der zu Knorpelabbau im Gelenk und schließlich zur Ankylose

führt, und 2. Entstehung primärer Nekrosen in der Tiefe. Für den ersten Vorgang ist das Vorhandensein des Rheumafaktors fakultativ, für den zweiten obligatorisch. MUIFFER (90) hält das Zusammentreffen von Labilität der immunologischen Homöostase und einer unbekannten Schädigung als ursächlich pathogenetisch für die Bildung von Auto-Antigen. WEISSMANN (121) nimmt an, daß als Folge einer Gewebeläsion lysosomale Enzyme freigesetzt werden, die zur Immunreaktion und Knorpeldestruktion führen. Ebenso ist nach FEHR (29) primärer Ort der Veränderung der Lysosomenapparat der Zellen. Dieser Autor diskutiert, wie auch GRAYZEL und BICK (38), die Bedeutung latenter Viren für das Zustandekommen der Erkrankung.

HAMERMAN (41) sieht den primären Defekt im gestörten Metabolismus der synovialen Randzellen, wodurch die Immunantwort ausgelöst wird. Eine Veränderung der funktionellen Stoffwechsel-Transitstrecke zwischen Gelenkkapsel und -knorpel nach Noxeneinwirkung ist nach DETTMER (21, 22) Ursache für den Erkrankungsbeginn. ANNER und Mitarbeiter (7) postulieren als Noxe einen unbekannten Erreger mit besonderer Affinität zum Gelenk und zum Bindegewebe. Durch die veränderte Immunreaktion wird eine Autoaggression ausgelöst. Im Schema S. 13 sind die möglichen pathogenetischen Mechanismen dargestellt.

Man unterscheidet in der Behandlung der chronischen Polyarthrititis zwischen symptomatisch medikamentöser Behandlung und der sogenannten Basistherapie. Letztere greift quasi semikausal in die der Erkrankung zugrunde liegenden Prozesse unterbrechend ein (17, 20, 38). Zu diesen Basistherapeutika zählt D-Penicillamin (37, 58, 72, 78, 119, 120, 124). Als Wirkungsmechanismen der Substanz werden nachfolgende Angriffspunkte diskutiert (vgl. Schema S. 11).

1. Depolymerisation von Immunglobulinen

Immunkomplexe sind für die Entstehung der Fassbenderschen Nekrosen und indirekt für die Freisetzung lysosomaler Enzyme verantwortlich (15). Die Sulfhydrylaktivität des D-Penicillamin kann Immunglobuline im Serum wie auch in der Synovialflüssigkeit sprengen (32, 40, 77, 86, 87, 88, 112). Mehrere Autoren fanden in vitro wie in vivo einen Abfall des Titers der Rheumafaktoren durch D-Penicillamin (33, 67, 72, 83). Nach NATHIES und GAEDICKE (30) sind jedoch sehr hohe Dosen für den Depolymerisationseffekt

DISPOSITION:

Alter,
Geschlecht,
genetische Faktoren

NOXE

Zellschädigung,
Trauma, sonst.

NOXE

Zellschädigung,
Trauma, Erreger

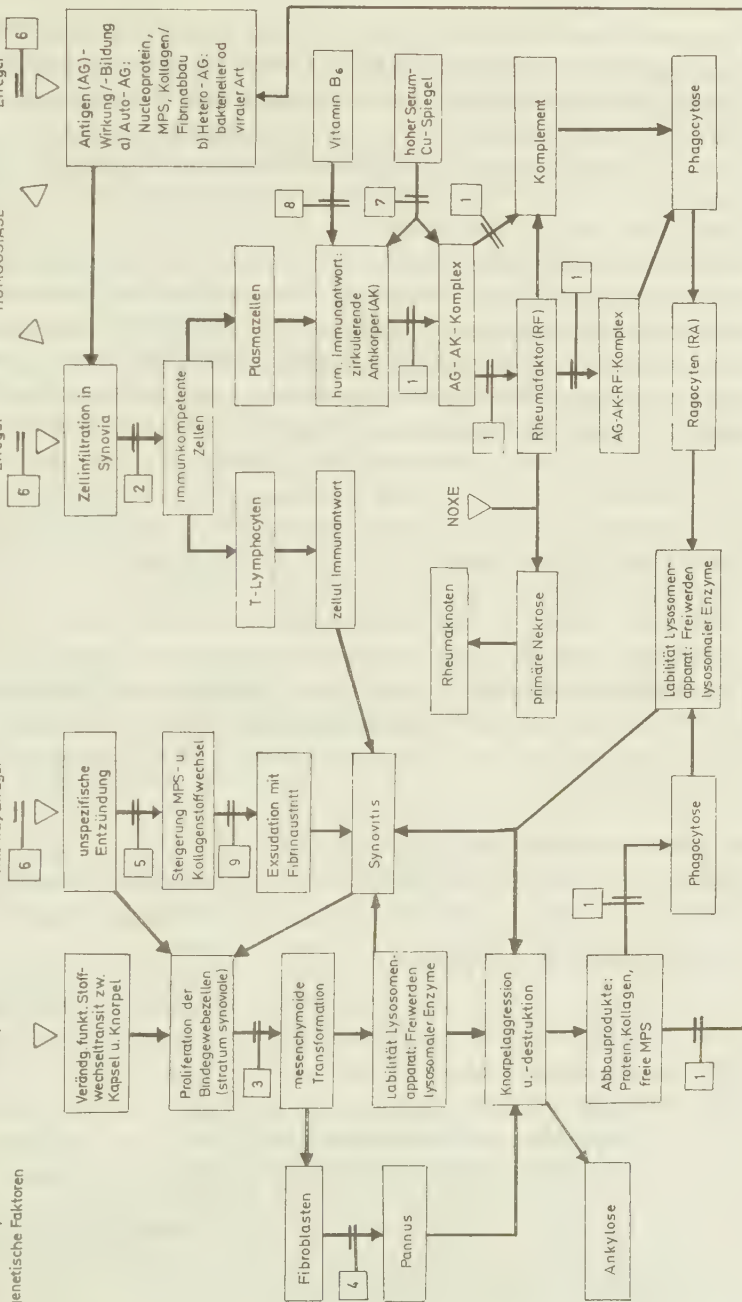
NOXE

Zellschädigung,
Erreger

LABILITÄT DER
IMMUNOLOGISCHEN
HOMÖOSTASE

NOXE

Zellschädigung,
Erreger



erforderlich. JAFFE (61) interpretiert den Rückgang der Rheumafaktoren als zelluläre D-Penicillamin-Einwirkung, wie auch HÜBNER und Mitarbeiter (52). PAVELKA und Mitarbeiter (96) halten für den Titerabfall unter D-Penicillamin neben einer erniedrigten Produktion auch eine vermehrte Spaltung für möglich.

2. Direkte Immunsuppression

JAFFE (53) nimmt an, daß die Veränderungen des immunologischen Geschehens unter D-Penicillamin auf zellulärer Ebene stattfinden. Als möglichen Wirkungsmechanismus sieht der Autor (175) neben einer Wirkung auf einen angenommenen Antigen-Stimulus eine Suppression der Immunantwort. D-Penicillamin führt aber nicht zu einer allgemeinen Herabsetzung der Immunabwehr (32). VAHLES (78) hält D-Penicillamin für eine immunsuppressive Substanz im weiteren Sinne. Auf die Befunde von JUNGE und Mitarbeitern (65), PREUSS und Mitarbeitern (102) sowie SCHUMACHER und Mitarbeitern (114) wurde bereits hingewiesen.

3. Hemmung der mesenchymoiden Transformation

Nach CHLUD (14) hemmt D-Penicillamin deutlich die submesotheliale Proliferation. Die Hemmung der mesenchymoiden Transformation im Synovialgewebe ist Teilkomponente der Mesenchym-suppression (16, 28, 89).

4. Hemmung der Fibrillogenese

MÜLLER und Mitarbeiter (89) führen die mesenchym-suppressive Wir-

Erläuterungen zur Übersicht S. 13:

AG = Antigen, AK = Antikörper, MPS = Mukopolysaccharide

← Wirkung auf / Bildung von

▽ auslösender Faktor

□ Einwirkung von D-Penicillamin

1. Dissoziation von Makroglobulin
2. Reduktion immunkompetenter Zellen
3. Hemmung der mesenchymoiden Transformation
4. Hemmung der Fibrillogenese in den Fibroblasten
5. Hemmung der Mukopolysaccharid- und Kollagensynthese
6. antiviraler Effekt
7. Kupfer-chelatierende Wirkung
8. Anti-Vitamin B₆ - Effekt
9. antiexsudative Wirkung

kung von D-Penicillamin auf eine Schädigung der Fibroblasten zurück. JUNGE und Mitarbeiter (66) zeigten, daß Fibroblasten unter Penicillamin-Einwirkung geringeren Stoffwechselumsatz haben.

5. Hemmung der Mukopolysaccharid- und Kollagensynthese

Nach JUNGE-HÜLSING und Mitarbeitern (67) wirkt D-Penicillamin unmittelbar auf die Entzündungszellen durch Veränderung der Syntheserate von Mukopolysacchariden und von Kollagen oder durch Ausschwemmungsblockade dieser Substanzen aus der Mesenchymzelle. Diese Eigenschaft wird als wesentlich für die antirheumatische Wirkung von D-Penicillamin angesehen (89). Da den Mukopolysacchariden und dem Kollagen Antigencharakter zugeschrieben wird (85, 90, 118), greift hier D-Penicillamin zugleich in das Basisgeschehen ein.

6. Antiviraler Effekt

Unter dem Aspekt der diskutierten Virusätiologie der chronischen Polyarthritiden sind die Untersuchungen von GESSA und Mitarbeitern (34) interessant, die einen Hemmeffekt von D-Penicillamin auf Polioviren zeigten. JAFFE (58) bestätigte diese Ergebnisse, nimmt aber an, daß die Penicillamin-Wirkung auf einer Erhöhung der Widerstandsfähigkeit der Zellen gegen Viren beruht.

7. Senkung hoher Kupferspiegel

KRÜGER (74) wirft die Frage auf, ob D-Penicillamin als reduktiver Depolymerisator oder Kupfer-Chelator wirkt. D-Penicillamin chelatiert Kupfer und erleichtert dessen Ausscheidung, wodurch die katalytische Funktion dieses Metalls verhindert wird (11, 83, 86). Weiterhin wird eine Hemmung des Kupfer-haltigen Enzyms Amino-oxydase diskutiert (72).

8. Antivitamin B₆ - Effekt

Vitamin B₆ ist essentiell für die Synthese von Antikörpern. Ein Vitaminmangel durch Gabe des Antagonisten D-Penicillamin kann zur Verminderung der zirkulierenden Antikörper führen (57, 59) und zur verzögerten Reaktion auf Antigenreize (96).

9. Antiexsudative Wirkung

Wie PREUSS und Mitarbeiter (98) tierexperimentell zeigen konnten, kann D-Penicillamin die Exsudation durch Einwirkung auf die mononukleären Zellen hemmen.

2.2. Arthritis psoriatica

Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung sind im einzelnen unbekannt. Wahrscheinlich spielen genetische Faktoren eine Hauptrolle. Das Gewebebild der Haut zeigt Parakeratose, Akanthose und Papillomatose. Die arthritischen Beschwerden beginnen mit Gelenkschwellung. Auffallend ist das asymmetrische Auftreten der Gelenksymptome. Vorzugsweise werden die distalen Interphalangealgelenke befallen. Typisch ist im Röntgenbild ein Nebeneinander von destruktiven und proliferativen Veränderungen (35). Die Knorpelzerstörung führt zur Gelenksdestruktion. Der Gelenkspalt wird durch zellarmes Bindegewebe ersetzt.

Die Behandlung der Erkrankung kann mit D-Penicillamin durchgeführt werden (39). Die Wirkungsmechanismen dürften zum Teil ähnlich denen sein, die bei der chronischen Polyarthrit diskutiert wurden.

2.3. Spondylitis ankylopoetica

Die Spondylitis ankylopoetica ist eine intra- und extraartikulär verlaufende entzündliche Erkrankung, die besonders die Iliosacralgelenke und die kleinen Wirbelgelenke befällt. Die Pathogenese ist unbekannt. Wie bei der chronischen Polyarthrit treten initial Synovitis und zelluläre Infiltration im Bereich der Gelenkkapsel und des Bandapparates auf. Jedoch fehlen die Nekrosen. Die Spondylitis führt zur knöchernen Ankylose (28, 71, 79, 85, 95, 110).

Wegen gewisser Symptomähnlichkeiten der Erkrankung mit der chronischen Polyarthrit wird auch hier die D-Penicillamin-Therapie eingesetzt (35, 39), wobei auch hier die dort diskutierten Wirkungen der Substanz angenommen werden.

2.4. Sklerodermie

Die Sklerodermie ist eine Systemerkrankung des Bindegewebes. Die Ursache ist unbekannt. Bei dieser Kollagenose tritt zunächst eine Verbreiterung und Verquellung der Bindegewebsbündel ein. Mehr und mehr vollzieht sich eine Umwandlung in ein narbiges, sklerotisches Gewebe. Die Epidermis ist über dem Herd atro-

phisch. Die Haut verliert an Elastizität und verhärtet. Fast das gesamte Bindegewebe des Organismus kann miterkranken. Es ist bekannt, daß die Kollagensynthese gesteigert und die Quervernetzung des Kollagens verändert ist (7). Alterationen im Gelenksbereich können bisweilen eine chronische Polyarthrititis vortäuschen.

DAROCZY und GYÖNGYVER (18) sind der Auffassung, daß die ätiopathogenetischen Faktoren in der Grundsubstanz zu suchen sind und eine pathologische Organisation der Grundsubstanz für das Zustandekommen komplizierter systemischer Bindegewebsveränderungen verantwortlich ist. Nach HARRIS und SJOERDSMA (44) sowie BÖNI und Mitarbeitern (9) ist bei der Sklerodermie der unlösliche Kollagenanteil im Vergleich zum gesunden Gewebe erhöht.

Die D-Penicillamin-Behandlung der Erkrankung wurde mehrfach unternommen (9, 18, 39, 44, 86, 123). Als Wirkungsmechanismus der Substanz wird die Beeinflussung des Kollagenstoffwechsels angesehen. Die Kollagensynthese wird gehemmt (9, 18, 92, 106, 107), die Quervernetzung innerhalb der Kollagenstruktur vermindert (44, 77). Dabei kommt es unter D-Penicillamin zu einer deutlichen Zunahme des löslichen Kollagens bei Abnahme der unlöslichen Anteile (92, 93, 106).

3. NEBENWIRKUNGEN VON D-PENICILLAMIN

Eine Zusammenstellung der in der Literatur angegebenen Nebenwirkungen, die unter D-Penicillamin-Therapie auftreten können, ist in der folgenden Übersicht (Tabelle 1) wiedergegeben.

NEBENWIRKUNGEN WAHREND DER D-PENICILLAMIN-BEHANDLUNG (Literatur)	Tab. 1
1. Symptome an Haut und Schleimhaut: Pruritus (16, 25, 39, 61, 64, 85, 86) Urtikaria (85, 86) Exanthem (3, 16, 19, 25, 35, 39, 81, 85, 120) Ekzem (81) Dermatitis (3, 39) Schleimhautaffektionen (16, 39) sonstige (3, 16, 43) 2. Symptome am Nervensystem: Geschmacksstörungen (6, 16, 18, 25, 35, 39, 60, 64, 81, 85, 86, 87, 120) Nausea (3, 25, 39, 61, 64, 85, 86) Inappetenz (3, 25, 39, 60, 86, 120) sonstige (3, 39, 81) 3. Symptome an den Nieren: Erythrozyturie (18, 85, 86) Proteinurie (3, 16, 18, 19, 35, 60, 61, 64, 85, 86, 116, 120)	nephrotisches Syndrom (3, 35, 47, 49, 55, 61, 64, 77, 85, 116, 120) 4. Symptome am Blutbild: Thrombozytopenie (3, 19, 25, 35, 39, 81, 120) Leukozytopenie (6, 25, 35, 60, 64, 81, 83, 85, 86, 120) Agranulozytose (25, 35, 60, 64, 85, 86) Eosinophilie (25, 64, 120) 5. Symptome an den Verdauungsorganen: gastrische Beschwerden (3, 16, 39, 81, 83, 85, 86) Emesis (16, 25, 60, 64) Diarrhoe (3, 39) 6. sonstige Symptome: Fieber (6, 18, 25, 39, 60, 61, 64) Herz-Kreislauf-Beschwerden (39, 61, 81, 85, 86) Ödeme (3, 39) Alopezie (16, 39, 81, 85, 86, 120) Schwache / Muskelschwäche (10, 85, 86)

Ein Großteil der unter Penicillamin beobachteten Nebenwirkungen ist auf allergische Reaktionen zurückzuführen: Hauterscheinungen, Fieber, Ödeme, Schleimhautaffektionen, Eosinophilie (16). Nach Untersuchungen von LEVINE und REDMOND (76) sowie GEISSLER und PEVNY (33) gehört Penicillamin zu den Minorantigenen bei Penicillin, deren antigene Wirksamkeit durch Konjugatbildung mit Protein in Erscheinung tritt. Bei etwa 53% der Penicillinallergikern war auch eine allergische Reaktion gegenüber D-Penicillamin nachweisbar. Die allergischen Nebenwirkungen an der Haut reichen vom Pruritus bis zum ausgeprägten Arzneimittelexanthem (85). Durch Gaben von Vitamin B₆ sollen die Hauterscheinungen vermieden werden können (72).

Häufig kommt es unter der Behandlung mit D-Penicillamin zu Geschmacksstörungen. Dabei kann nur eine Mißempfindung oder ein partieller oder totaler Geschmacksverlust eintreten. Nach JAFFE

(61) stellt sich bei etwa 20% der Therapiefälle diese Nebenwirkung ein. Im Verlauf einer weiteren Behandlung soll allerdings die Nebenwirkung verschwinden. HENKIN und Mitarbeiter (48) wie auch JAFFE (61) sehen einen Zusammenhang zwischen den Geschmacksstörungen und dem Abbau der Kupferdepots durch D-Penicillamin.

Zur Ätiopathogenese der zu einem nephrotischen Syndrom führenden Proteinurie werden zwei Entstehungsmechanismen erörtert: 1. die Immunkomplex-Nephritis, wobei D-Penicillamin als Hapten eine Eiweißbindung eingeht und die Bildung von Antikörpern induziert (47, 64); 2. die Auslösung eines Pseudo-Lupus-Erythematoses-Syndroms (43). HAYSLETT und Mitarbeiter (47) fanden bei Penicillamin-induziertem nephrotischem Syndrom elektronenmikroskopisch amorphe Ablagerungen an der glomerulären Basalmembran und subepithelial im Glomerulum. JAFFE und Mitarbeiter (64) konnten immunhistologisch ein Ablagerungsmuster von IgG und Komplement nachweisen. Nach JAFFE (58) sind die Nephropathien bei rechtzeitigem Absetzen des Medikamentes reversibel; ihr Verschwinden kann bis zu 12 Monate dauern.

Die Nebenwirkungen von D-Penicillamin am Blutbild, wie Lymphozytopenie, Thrombozytopenie und die bis zur Agranulozytose fortschreitende Leukozytopenie, beruhen nach CHLUD und LECHNER (16) auf einer toxischen Schädigung. EIGLER (25) sieht diese Nebenwirkungen mehr als Folge einer Idiosynkrasie, die dosisunabhängig ist. Auch GEISSLER und PEVNY (33) halten die Störungen für eine Intoleranzreaktion auf D-Penicillamin.

Alle Maßnahmen zur Verhütung von Nebenwirkungen bei der D-Penicillamin-Therapie und die Kontraindikationen für das Medikament sind in einer Übersicht enthalten, die von der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft veröffentlicht wurde (5).

Teil II :

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. METHODIK

1.1. Untersuchungskollektiv

Aus dem umfangreichen Patientengut der Städtischen Rheuma-Klinik Wiesbaden wurden anhand der Krankenblätter alle Patienten ausgesucht, die in den Jahren 1965 bis 1974 mit D-Penicillamin behandelt worden waren. Bei diesem Zehnjahreskollektiv handelte es sich vorwiegend um Fälle mit chronischer Polyarthrititis, in geringerer Zahl um Patienten mit ankyloisierender Spondylitis, Arthritis psoriatica und Sklerodermie. Die Mindestverweildauer der Patienten betrug 14 Tage. Oft konnten durch mehrfachen Klinikaufenthalt langzeitige Verlaufskontrollen vorgenommen werden. Auch bei ambulanten Patienten war eine langdauernde Erfassung der Therapiewirkung möglich.

1.2. Erfassung der Daten

Neben den persönlichen Daten der Patienten, wie Alter und Geschlecht, wurden für die Untersuchung erfaßt:

1. Diagnose der Erkrankung, Krankheitsbeginn, Stadium und Serologie;
2. Behandlung mit D-Penicillamin hinsichtlich Dauer und Dosierung, etwaige Zusatzmedikation und medikamentöse Vorbehandlung;
3. klinischer Effekt der Behandlung;
4. Nebenwirkungen unter der Therapie nach Art, Anzahl und zeitlichem Auftreten;
5. Behandlungsabbruch, Wiederaufnahme nach Abbruch und Dosisreduktion;
6. fünf ausgewählte Laborparameter:
Blutsenkungsgeschwindigkeit,
Titer der Rheumafaktoren,
Kupferwert im Serum,
Hämoglobingehalt,
Leukozytenzahl,

mit jeweiliger Registrierung der Werte und ihrer zeitlichen Veränderung.

Diese Daten wurden auf einen eigens für die Untersuchung entworfenen Erfassungsbogen übertragen (Anhang S. 71 bis 74).

Die Einteilung der Stadien für den Fortschrittsgrad der Erkrankung bei chronischer Polyarthrit, geschah nach STEINBROCKER (105, 104, 103). Tabelle 2 bringt dieses Einteilungsschema. Bei den anderen Erkrankungen wurde auf eine derartige Differenzierung verzichtet.

STADIENEINTEILUNG DER CHRONISCHEN POLYARTHRITIS (nach STEINBROCKER)						Tab. 2
Stadium	Röntgenbefund	Muskelatrophie	extraartikul. Veränderg.	Gelenkdeformation	Ankylose	Funktion
I	Osteoporose (keine destruktive Verändg.)	0	0	0	0	vollständig
II	Osteoporose evtl. leichte Läsion von Knorpel od subchondr Knochen	Umgebung	evtl. vorhanden	0	0	leichte Behinderung der Beweglichkeit
III	Osteoporose, Knorpel- u. Knochenstruktur	ausgedehnt	evtl. vorhanden	Subluxation, Deviation u/o Hyperextension	0	Bewegungsfähigkeit stark eingeschränkt
IV	wie III, mit knöcherner Ankylose	ausgedehnt	evtl. vorhanden	wie III	fibrose oder knöcherne Ankylose	Unbeweglichkeit

Bei der Therapie soll zwischen der Langzeit- und Kurzzeitbehandlung unterschieden. Als Langzeitbehandlung galt eine Therapiedauer von über 90 Tagen. Zeiten für kurzfristige Unterbrechungen der D-Penicillamin-Behandlung wurden nicht mit einbezogen.

Die Dosierung wurde eingeteilt in einschleichende Dosierung (Beginn mit kleinster applizierter Mengeneinheit der Substanz pro Tag und stetige Erhöhung der Dosis in regelmäßigen Zeitabständen bis zum Maximalwert) und nicht einschleichende Dosierung. Die Applikation geschah fast ausschließlich peroral. Neben der Zusatzmedikation - hier wurden vor allem Analgetika verabreicht - wurde die medikamentöse Vorbehandlung registriert.

Der klinische Effekt der Therapie unter D-Penicillamin wurde mit dem Bewertungsschema nach MIEHLKE (85) erfaßt. Dieses Schema (Abb. 3) ist ähnlich dem Index von LANSBURRY (75, 104) aufgebaut, aber hinsichtlich des Zeitaufwandes, besonders wie im vorliegenden Falle, wo die Bewertung von über sechshundert Patienten durchgeführt werden mußte, vorteilhafter. Im Gegensatz zum LANSBURRY-Index werden hier die Gelenke nicht einzeln, sondern summarisch bewertet. Die Krankenblätter der Wiesbadener Klinik gestatten es, die im Schema benutzten Gelenkskriterien vor und nach der Behandlung zu ermitteln.

BEWERTUNGSSHEMA FÜR DEN KLINISCHEN EFFEKT (nach MIEHLKE (85))					Abb 3	
Kriterien	Besserung		gleich 0	Verschlechterung		
	++	+		-	--	
1. Schwellung						
2. Bewegungsschmerz						
3. Bewegungseinschränkung						
4. Morgensteifigkeit						
5. Subjektive Angaben des Patienten						
Ergebnis: + = - = <u> </u>	Bewertung: 9 - 10 + = sehr gut (1) 6 - 8 + = gut (2) 3 - 5 + = befriedigend (3) 0 - 2 + = nicht gebessert (4) unter 0 + = verschlechtert (5)				Bewertungszahl 	
Summe:						

Aus den Einzelbewertungen, für die in Tabelle 3 die Kriterien zusammengestellt sind, wurde ein Gesamtergebnis errechnet. Ohne Bewertung blieben alle Fälle mit Abbruch der D-Penicillamin-Therapie sowie alle Fälle mit einer Behandlungszeit unter zehn Tagen.

Die Beurteilung erfolgte durch zwei Prüfer unabhängig voneinander. Bei differierenden Ergebnissen, was nur in einigen wenigen Fällen zutraf, wurde stets das schlechtere der beiden Ergebnisse übernommen.

KRITERIEN FÜR DIE EINZELBEWERTUNGEN

Tab. 3

a) Schwellung (vom Arzt kontrolliert):

- | | |
|--|------|
| 1. völliger Rückgang der Schwellung über allen betroffenen Gelenken | = ++ |
| 2. Rückgang um die Hälfte bezogen auf den Therapiebeginn | = + |
| 3. Schwellung gleich geblieben | = 0 |
| 4. geringe Zunahme der Schwellung bzw. Schwellung über einigen bisher nicht betroffenen Gelenken | = - |
| 5. starke Zunahme der Schwellung bzw. Schwellung über mehreren bisher nicht betroffenen Gelenken | = -- |

b) Bewegungsschmerz (vom Arzt kontrolliert)

- | | |
|---|------|
| 1. völlige Schmerzf়reiheit | = ++ |
| 2. Rückgang der Schmerzen | = + |
| 3. Schmerzen gleich geblieben | = 0 |
| 4. geringe Zunahme bzw. Bewegungsschmerzen in einigen bisher nicht betroffenen Gelenken | = - |
| 5. starke Zunahme bzw. Bewegungsschmerzen in mehreren bisher nicht betroffenen Gelenken | = -- |

c) Bewegungseinschränkung (vom Arzt kontrolliert):

- | | |
|---|------|
| 1. völlige Bewegungsfreiheit | = ++ |
| 2. Rückgang der Bewegungseinschränkung | = + |
| 3. Bewegungseinschränkung gleich geblieben | = 0 |
| 4. Zunahme bzw. Bewegungseinschränkung in einigen bisher nicht betroffenen Gelenken | = - |
| 5. starke Zunahme bzw. Bewegungseinschränkung in mehreren bisher nicht betroffenen Gelenken | = -- |

d) Morgensteifigkeit (vom Arzt kontrolliert):

- | | |
|------------------------------------|------|
| 1. völliger Rückgang | = ++ |
| 2. Rückgang um die Hälfte der Zeit | = + |
| 3. Zeitdauer gleich geblieben | = 0 |
| 4. Zeitdauer verlängert | = - |
| 5. Zeitdauer stark verlängert | = -- |

e) subjektive Angaben des Patienten:

das Allgemeinbefinden ist nach Aussagen des Patienten:

- | | |
|--------------------|------|
| 1. sehr gut | = ++ |
| 2. gut | = + |
| 3. einigermaßen | = 0 |
| 4. nicht besonders | = - |
| 5. schlecht | = -- |

Für die Nebenwirkungen wurde die Zeit vom Beginn der Therapie bis zum Auftreten der Symptome registriert, ebenso die Zeitdauer bis zum Verschwinden.

Bei den Laborwerten wurden die Verläufe während der Therapie untersucht. Ausgehend vom Anfangswert zu Beginn der Behandlung wurde das Verhalten während der Therapie erfaßt. Für die Auswertung wurde bei der Blutsenkungsgeschwindigkeit nur der erste Wert berücksichtigt, denn von vielen Autoren wird nur dieser Wert als klinisch relevant angesehen (12). Als Normalwerte gal-

ten die entsprechenden Angaben der Standardwerke (24, 101). Auch für andere Parameter, etwa zur Beurteilung von Nebenwirkungen, geschah eine Orientierung an dieser Literatur.

1.3. Auswertung

Die erfaßten Daten wurden zum Teil manuell ausgewertet. Ein weiterer Teil der Daten wurde vor der Auswertung auf Lochkarten übertragen und maschinell bearbeitet. Für die statistische Sicherung von Ergebnissen wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet. Vor der Chi-Quadrat-Berechnung wurde jeweils geprüft, ob die Erwartungswerte größer 1 sind und ob höchstens ein Fünftel dieser Werte unter 5 liegt. Bei Unterbesetzung von Feldern bzw. zu geringer Fallzahl je Feld wurden in geeigneten Fällen zusammenfassende Gruppen gebildet. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde mit p gleich 0,05 angenommen. Aus Gründen der Datenkonstanz wurde für Bewertungen meist die Patientengruppe mit einschleichender Dosierung bevorzugt. Alle statistischen Berechnungen sind auf den Seiten 76 ff. wiedergegeben.

2. ERGEBNISSE

2.1. Patientengut

Während der Jahre 1965 bis 1974 wurden 652 Patienten der Rheumaklinik Wiesbaden mit D-Penicillamin behandelt. Eine Einteilung dieser Patienten nach Alter bei Behandlungsbeginn und Geschlecht zeigt die folgende Abbildung.



An chronischer Polyarthrititis waren 607 der mit D-Penicillamin therapierten Patienten erkrankt; das entspricht etwa 93% des

ERKRANKUNGEN				Tab. 4
Diagnose	Patientenzahl			in % (652=100%)
	männlich	weiblich	gesamt	
chronische Polyarthrititis (gesamt)	211	396	607	93,1
davon: Stadium I	(22)	(33)	(55)	
Stadium II	(97)	(79)	(276)	
Stadium III	(74)	(22)	(206)	
Stadium IV	(18)	(52)	(70)	
Spondylitis ankylopoetica	24	2	26	4,0
Arthritis psoriatica	7	8	15	2,3
Sklerodermie	2	2	4	0,6
gesamt	244	408	652	100,0

untersuchten Patientengutes. 26 Patienten litten an ankylosierender Spondylitis, 15 an Psoriasis-Arthritis und 4 an Sklerodermie. Die Zahlen sind in Tabelle 4 wiedergegeben. Dabei sind Fälle mit chronischer Polyarthrititis nach dem Schweregrad des Krankheitsbildes (Stadien nach STEINBROCKER) unterteilt.

Die serologischen Daten sind in Tabelle 5 zusammengefaßt. Fälle mit positivem Ergebnis des Latex-Fixationstestes für die Rheumafaktoren fanden sich nur unter den Patienten mit chronischer Polyarthrititis.

SEROLOGIE (Rheumafaktoren im Latex-Fixationstest)		Tab. 5
Diagnose	seropositiv	seronegativ
chronische Polyarthrititis	484	123
Spondylitis ankylopoetica	-	26
Arthritis psoriatica	-	15
Sklerodermie	-	4

Die beobachtete Behandlungszeit (Tab. 6) wurde unterteilt in eine Therapiedauer unter drei Monaten, Kurzzeitbehandlung, und in Zeiten über drei Monate, Langzeitbehandlung. Von den 652 Behandlungsfällen der vorliegenden Untersuchung wurden bei 65% eine Kurzzeitbehandlung und bei 35% eine Langzeitbehandlung registriert.

BEOBACHTETE BEHANDLUNGSZEIT					Tab. 6
Diagnose	Kurzzeitbehandlung (unter 3 Monaten)	Langzeitbehandlung (über 3 Monate)			
		bis 6 Monate	6-9 Monate	9-12 Monate	über 12 Monate
chronische Polyarthrititis	387	57	70	56	37
Spondylitis ankylopoetica	19	5	2	-	-
Arthritis psoriatica	13	-	1	1	-
Sklerodermie	4	-	-	-	-
gesamt	423	62	73	57	37

Bei der Dosierung des Medikamentes war zwischen einschleichender Dosierung und nichteinschleichender Dosierung zu unterscheiden. Fast 70 % der Behandlungsfälle waren einschleichend therapiert worden (Tab. 7).

DOSIERUNG				Tab. 7
Diagnose	Dosierungsart			
	einschleichend		nichteinschleichend	
chronische Polyarthritis	419	(71)	188	(45)
Spondylitis ankylopoetica	22	(4)	4	(1)
Arthritis psoriatica	12	(2)	3	(1)
Sklerodermie	1	(-)	3	(2)
gesamt	454	(77)	198	(49)
in () nicht bewertete Fälle				

2.2. Wirkung von D-Penicillamin

Die Bewertung des klinischen Effektes nach MÜHLKE brachte folgende Ergebnisse (Tab. 8).

ERKRANKUNGEN UND KLINISCHER EFFEKT							Tab. 8
Erkrankung			klinischer Effekt				Summe
	sehr gut	gut	befriedig.	gleichgebl.	verschlecht.	nicht bewertet	
chronische Polyarthritis	25	213	176	70	7	116	607
Spondylitis ankylopoetica	1	9	10	1	-	5	26
Arthritis psoriatica	-	3	7	2	-	3	15
Sklerodermie	-	1	-	1	-	2	4
gesamt	26	226	193	74	7	126	652

Eine detaillierte Aufschlüsselung nach Diagnose, Dosierungsart und beobachteter Behandlungszeit ist in Tabelle 9 wiedergegeben. Nicht bewertet wurden alle Fälle, bei denen die Therapie mit D-Penicillamin wegen Nebenwirkungen oder aus sonstigen Gründen abgebrochen werden mußte, ferner alle Fälle, deren Beobachtungsdauer unter zehn Tagen lag.

Bleiben die nichtbewerteten Fälle unberücksichtigt, so wurde von 491 Patienten mit chronischer Polyarthritis das Medikament bei 348 Patienten einschleichend und bei 143 Patienten nicht-einschleichend gegeben. Vergleicht man die Häufigkeiten beim klinischen Effekt in den Gruppen sehr gut / gut, befriedigend, gleich geblieben und verschlechtert bei einschleichender und nichteinschleichender Dosierung miteinander, so läßt sich statistisch kein Unterschied feststellen (Anhang S. 76, Nr. 1).

Bei den chronisch Polyarthritis-Erkrankten, die einschleichend

KLINISCHER EFFEKT						Tab. 9
Bewertung des klinischen Effektes	sehr gut	gut	befriedigend	gleich geblieben	verschlechtert	ohne Bewertung
1. einschleichende Dosierung						
a) Kurzzeitbehandlung (unter 3 Monaten)						
chronische Polyarthritis:						
Stadium I	6	13	5	3	-	3
Stadium II	1	59	36	10	1	24
Stadium III	1	21	40	18	1	12
Stadium IV	-	1	11	8	1	7
gesamt:	8	94	92	38	3	46
Spondylitis ankylopoetica	1	8	5	-	-	4
Arthritis psoriatica	-	1	7	2	-	2
Sklerodermie	-	1	-	-	-	-
b) Langzeitbehandlung (über 3 Monate)						
chronische Polyarthritis:						
Stadium I	3	10	1	-	-	1
Stadium II	4	36	7	4	1	11
Stadium III	1	13	18	5	1	10
Stadium IV	-	-	7	2	-	3
gesamt:	8	57	33	11	2	25
Spondylitis ankylopoetica	-	1	2	1	-	-
Arthritis psoriatica	-	-	-	-	-	-
Sklerodermie	-	-	-	-	-	-
2. nichteinschleichende Dosierung						
a) Kurzzeitbehandlung (unter 3 Monaten)						
chronische Polyarthritis:						
Stadium I	3	1	3	-	-	2
Stadium II	1	21	11	3	-	10
Stadium III	-	7	8	4	-	17
Stadium IV	-	-	6	4	2	3
gesamt:	4	29	28	11	2	32
Spondylitis ankylopoetica	-	-	-	-	-	1
Arthritis psoriatica	-	1	-	-	-	-
Sklerodermie	-	-	-	1	-	2
b) Langzeitbehandlung (über 3 Monate)						
chronische Polyarthritis:						
Stadium I	1	-	-	-	-	-
Stadium II	3	22	5	2	-	4
Stadium III	1	6	13	2	1	7
Stadium IV	-	3	5	5	-	2
gesamt:	5	31	23	9	1	13
Spondylitis ankylopoetica	-	-	3	-	-	-
Arthritis psoriatica	-	1	-	-	-	1
Sklerodermie	-	-	-	-	-	-

therapiert wurden, ergab sich sowohl für eine beobachtete Behandlungszeit unter drei Monaten, Kurzzeitbehandlung mit 309 bewerteten Fällen, wie auch für eine Zeit über drei Monaten, Langzeitbehandlung mit 182 bewerteten Fällen, in der statistischen Prüfung eine Abhängigkeit des klinischen Effektes vom Stadium der Erkrankung (Anhang S. 76, Nr. 2a und 2b). Ein Vergleich beider Behandlungszeitgruppen bei chronischer Polyarthrititis bezüglich der oben genannten Bewertungsgruppen für den klinischen Effekt unter einschleichender Dosierung zeigt einen statistischen Unterschied zwischen Kurzzeit- und Langzeittherapie (Anhang S. 77, Nr. 3).

Seropositive und seronegative Therapiefälle mit chronischer Polyarthrititis (Tab. 10) unter einschleichender Dosierung ergaben in der Bewertung des klinischen Effektes keinen feststellbaren Unterschied (Anhang S. 77, Nr. 4).

KLINISCHER EFFEKT UND SEROLOGIE BEI CHRONISCHER POLYARTHRITIS						Tab. 10
	klinischer Effekt					ohne Bewertung
	sehr gut	gut	befriedigend	gleich geblieben	ver- schlechtert	
a) einschleichende Dosierung						
seropositiv	12	119	95	41	3	
seronegativ	4	34	30	9	1	20
b) nichteinschleichende Dosierung						
seropositiv	9	52	43	17	2	40
seronegativ	-	8	8	3	1	5

Als Laborparameter wurden die Blutsenkungsgeschwindigkeit (Wert nach der ersten Stunde), der Titer der Rheumafaktoren im Latex-Fixationstest, der Kupferspiegel im Serum, der Hämoglobingehalt und die Leukozytenzahl untersucht, allerdings nur bei Patienten mit einschleichender Dosierung. Bei der Gruppe mit chronischer Polyarthrititis konnten die Verläufe der Serkungsgeschwindigkeit, des Hämoglobinwertes und der Leukozytenzahl in 348 Fällen, das Verhalten des Titers der Rheumafaktoren in 263 Fällen und das Verhalten des Serumkupfers in 148 Fällen einer näheren Beurteilung unterzogen werden. Bei den anderen Erkrankungen erschien wegen des geringen Umfangs der einzelnen Gruppen eine derartige Untersuchung unzweckmäßig.

VERÄNDERUNGEN DER LABORPARAMETER BEI CHRONISCHER POLYARTHRITIS						Tab 11
Anfangswert	Kurzzeitbehandlung			Langzeitbehandlung		
	Endwert im Vergleich zum Anfangswert			Endwert im Vergleich zum Anfangswert		
	gleich	gefallen	gestiegen	gleich	gefallen	gestiegen
1. Blutsenkungsgeschwindigkeit						
normal (bis 10 mm Hg)	25	2	4	10	2	2
erhöht (über 10 mm Hg)	60	109	35	31	57	11
2. Titer der Rheumafaktoren						
bis 1:80	10	2	2	4	2	2
1:160 - 1:640	55	2	5	20	14	1
über 1:640	85	15	4	20	19	1
3. Serumkupfer						
normal (bis 160 µg/100ml)	13	2	14	10	1	5
patholog. erhöht (über 160 µg/100ml)	23	29	12	8	26	5
4. Hämoglobingehalt						
erniedrigt (unter ♂14 bzw. ♀12g/100ml)	51	11	32	12	7	27
normal (♂14-18 bzw. ♀12-16g/100ml)	72	52	17	37	14	16
erhöht (über ♂18 bzw. ♀16g/100ml)	-	-	-	-	-	-
5. Leukozytenzahl						
erniedrigt (unter 3000/mm ³)	-	-	-	-	-	-
normal (3000-9000/mm ³)	82	69	53	42	35	23
erhöht (über 9000/mm ³)	2	28	1	2	10	1

Tabelle 11 zeigt die Veränderungen für die einzelnen Laborwerte bei chronischer Polyarthrititis während der D-Penicillamin-Therapie. Ausgehend von bestimmten Anfangswertgruppen wurde registriert, ob die Parametergröße am Ende der beobachteten Therapiezeit im Vergleich zum Ausgangswert gleich geblieben, gefallen oder gestiegen war. Zugleich wurde zwischen Kurzzeit- und Langzeitbehandlung unterschieden.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind:

Erhöhte Ein-Stunden-Werte der Senkungsgeschwindigkeit fielen um mindestens 6 mm Hg in 50 % der Fälle bei Kurzzeitbehandlung ab, bei Langzeitbehandlung sogar in 58 %. Therapieunterschiede zwischen normalen und erhöhten Anfangswerten sind statistisch nachweisbar (Anhang S. 77, Nr. 5a und 5b). Zwischen Kurzzeit- und Langzeitbehandlung sind in bezug auf die Endwertangaben keine Unterschiede festzustellen (Anhang S. 78, Nr. 6).

Verschieden hohe Titerstufen des Rheumafaktors zeigten bei Kurz-

zeittherapie kein unterschiedliches Verhalten, für die Langzeitbehandlung konnte eine Berechnung nicht durchgeführt werden (Anhang S. 78, Nr. 7a und 7b). Wohl aber besteht ein Unterschied zwischen Kurzzeit- und Langzeittherapie (Anhang S. 78, Nr. 8). Bei den beobachteten Fällen mit Kurzzeittherapie fielen 11% um zwei oder mehr Titerstufen ab, während 6% um zwei oder mehr Stufen anstiegen. Bei der Langzeitbehandlung waren in 42% der Fälle ein Abfall und in 5% ein Anstieg zu verzeichnen.

Serumkupferspiegel, die pathologisch erhöht waren, gingen um mindestens $11 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ bei Kurzzeittherapie in 45% der Fälle zurück; knapp 19% zeigten einen Anstieg. Bei normalen Kupferwerten zu Therapiebeginn ergab sich in 6% ein Rückgang, dagegen in 48% ein Anstieg. Bei Langzeittherapie sind die Verhältnisse ähnlich, nur ist der Abfall bei erhöhten Ausgangswerten größer (67%). Für beide Behandlungsgruppen konnte ein statistischer Unterschied im Verhalten des Serumkupfers zwischen normalen und erhöhten Anfangswerten nachgewiesen werden (Anhang S. 79, Nr. 9a und 9b). Hingegen unterschieden sich Kurzzeit- und Langzeitbehandlung nicht im Verhalten der Kupferwerte (Anhang S. 79, Nr. 10).

Erniedrigte Hämoglobinwerte zeigten in 34% der Fälle bei Kurzzeittherapie und in 59% bei Langzeittherapie einen Anstieg um mindestens $0,6 \text{ g}/100 \text{ ml}$. Der Abfall war 12% bzw. 15%. Im Vergleich zu den normalen Anfangswerten ergaben sich sowohl bei Kurzzeit- wie auch bei Langzeitbehandlung feststellbare Unterschiede (Anhang S. 79, Nr. 11a und 11b). Auch bestand ein Unterschied zwischen den Zeitgruppen (Anhang S. 80, Nr. 12).

Bei der Kurzzeitbehandlung sanken normale Leukozytenzahlen um mindestens $600/\text{mm}^3$ in 34% der Fälle ab und stiegen in 26% der Fälle an. Erhöhte Leukozytenzahlen sanken in 90% ab. Bei Langzeitbehandlung sind die Verhältnisse ähnlich. Die Therapieunterschiede zwischen normalen und erhöhten Leukozytenzahlen sind für beide Zeitgruppen gesichert (Anhang S. 80, Nr. 13a und 13b). Zwischen den Zeitgruppen bestehen keine Unterschiede (Anhang S. 81, Nr. 14).

Das Patientengut wurde weiterhin untersucht, inwieweit eine Besserung des klinischen Befundes mit etwaigen Veränderungen

KLINISCHER EFFEKT UND LABORWERTE										Tab. 12
Endwert im Vergleich zum Anfangswert	Kurzzeitbehandlung					Langzeitbehandlung				
	sehr gut	gut	befriedigend	gleich geblieben	verschlechtert	sehr gut	gut	befriedigend	gleich geblieben	verschlechtert
a) bei chronischer Polyarthritis										
1. Blutsenkungsgeschwindigkeit										
gleich geblieben	3	31	36	14	1	3	18	16	4	-
gefallen	5	55	41	10	-	5	40	11	3	-
gestiegen	-	8	15	15	1	-	1	6	4	2
2. Titer der Rheumafaktoren										
gleich geblieben	3	60	57	29	1	3	25	11	3	2
gefallen	1	9	8	1	-	4	18	9	4	-
gestiegen	-	2	7	2	-	-	3	1	-	-
3. Serumkupfer										
gleich geblieben	3	14	14	5	-	3	10	5	-	-
gefallen	1	14	12	4	-	2	16	5	3	1
gestiegen	1	9	10	6	-	1	6	3	-	-
4. Hämoglobingehalt										
gleich geblieben	8	47	46	22	-	4	28	13	4	-
gefallen	-	24	30	8	1	2	9	7	2	1
gestiegen	-	23	16	9	1	2	22	13	5	1
5. Leukozytenzahl										
gleich geblieben	3	36	33	11	1	3	23	10	6	2
gefallen	4	35	38	19	1	2	24	15	4	-
gestiegen	1	23	21	9	-	3	12	8	1	-
b) bei den sonstigen Erkrankungen										
1. Blutsenkungsgeschwindigkeit										
gleich geblieben	-	4	7	1	-	-	-	1	-	-
gefallen	1	4	4	1	-	-	1	1	-	-
gestiegen	-	2	1	-	-	-	-	-	1	-
2.-3. entfallen										
4. Hämoglobingehalt										
gleich geblieben	-	6	8	-	-	-	-	1	-	-
gefallen	1	3	3	1	-	-	-	-	1	-
gestiegen	-	1	1	1	-	-	1	1	-	-
5. Leukozytenzahl										
gleich geblieben	-	4	2	2	-	-	1	1	1	-
gefallen	1	3	8	-	-	-	-	1	-	-
gestiegen	-	3	2	-	-	-	-	-	-	-

der fünf ausgewählten Laborparameter einherging. Die erhaltenen Zahlenwerte sind für die einschleichende Dosierungsform in Tab-

belle 12 zusammengefaßt. Es wurde zwischen Kurzzeit- und Langzeitbehandlung unterschieden.

Ein Zusammenhang zwischen klinischer Besserung der chronischen Polyarthrititis unter D-Penicillamin und einer Laborparameterveränderung konnte nur bei der Blutsenkungsgeschwindigkeit festgestellt werden. Sowohl bei Kurzzeit- wie auch bei Langzeittherapie zeigte es sich, daß ein Abfall der Senkungsgeschwindigkeit mit dem Grad der klinischen Besserung korreliert (Anhang S. 81, Nr. 15a und 15b). Für alle anderen Labordaten waren keine Abhängigkeiten zu finden (Anhang S. 81ff., Nr. 16a bis 19b). Eine Untersuchung der anderen Erkrankungen hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen klinischer Besserung und Laborwertveränderungen wurde wegen der geringen Fallzahlen nicht durchgeführt.

2.3. Nebenwirkungen von D-Penicillamin

199 Patienten von 652 Fällen, die mit D-Penicillamin behandelt wurden, hatten Nebenwirkungserscheinungen; das entspricht 30,5 % der Therapiefälle. Eine Gliederung der Nebenwirkungszahlen nach den behandelten Erkrankungen zeigt die nachfolgende Tabelle.

NEBENWIRKUNGEN UND ERKRANKUNG		Tab. 13
Erkrankung	Patienten	davon mit Nebenwirkungen
chronische Polyarthrititis	607	191
Spondylitis ankylopoetica	26	7
Arthritis psoriatica	15	1
Sklerodermie	4	
gesamt	652	199

Die Nebenwirkungen traten als Einzel- wie auch als Mehrfachsymptome auf. Für die Anzahl der Nebenwirkungen pro Patient werden die Werte unten angegeben (Tab. 14).

NEBENWIRKUNGEN PRO PATIENT		Tab. 14
Anzahl der Nebenwirkungen pro Patient	Patienten	
1	146	
2	38	
3	14	
5	1	
insgesamt	269 Nebenwirkungen	199 Patienten

In der nachfolgenden Übersicht (Tab. 15) sind die einzelnen Nebenwirkungen, die während der D-Penicillamin-Behandlung auftraten, mit ihren Häufigkeiten wiedergegeben. Etwa 85% dieser Nebenwirkungen machen die Gruppen Haut- und Schleimhautaffektionen, Symptome an den Verdauungsorganen, Symptome am Nervensystem und Symptome an den Nieren aus. Die restlichen 15 Prozent verteilen sich auf Störungen des Blutbildes und auf sonstige Erscheinungen.

NEBENWIRKUNGEN			Tab. 15		
Art der Nebenwirkung	Anzahl	in %	Art der Nebenwirkung	Anzahl	in %
1. Symptome an Haut und Schleimhaut (62 = 23%)			4. Symptome an den Verdauungsorganen (46 = 17,1%)		
Pruritus	13	4,8	gastrische Beschwerden	31	11,5
Exanthem	43	15,9	Emesis	13	4,8
Erythem	2	0,8	Diarrhoe	2	0,8
Schleimhautaffektionen	4	1,5	5. Symptome am Blutbild (21 = 7,8%)		
2. Symptome am Nervensystem (66 = 24,5%)			Eosinophilie	12	4,5
Geschmacksstörung	35	13,0	Thrombozytopenie	6	2,2
Nausea	21	7,7	Leukozytopenie	3	1,1
Inappetenz	8	3,0	6. sonstige Symptome (19 = 7,1%)		
polyneuritische Symptomatik	1	0,4	Fieber	5	1,8
Kopfschmerzen	1	0,4	Ödeme	1	0,4
3. Symptome an den Nieren (55 = 20,5%)			Herz-Kreislauf-Beschwerden	10	3,7
Erythrozyturie	14	5,2	allgemeine Schwäche/Muskelschwäche	2	0,8
Proteinurie	39	14,5	Alopezie	1	0,4
nephrotisches Syndrom	2	0,8	gesamt	269	100%

Bei den 199 Patienten mit einer oder mehreren Nebenwirkungen wurde während der D-Penicillamin-Therapie:

- in 103 Fällen die Behandlung wegen Nebenwirkungen abgebrochen; das entspricht 15,6% aller Behandelten;
- in 20 Fällen die tägliche Dosis reduziert (3,1%);
- in 25 Fällen nach Therapieabbruch wegen Nebenwirkung die Behandlung zu einem späteren Zeitpunkt wiederaufgenommen, ohne daß erneut irgendwelche Nebenwirkungen auftraten (3,9%);
- in 51 Fällen die Therapie mit D-Penicillamin durch keine Maßnahme verändert (7,8%).

Unter den 103 Abbruchfällen sind 9 Patienten, bei denen nach Abbruch eine Wiederaufnahme der Medikation zu einem erneuten

Abbruch führte. In vier der neun Fälle waren die Symptome gleich den vorausgegangenen Nebenwirkungserscheinungen.

ABBRUCH NACH WIEDERAUFNAHME		Tab. 16
Grund für den ersten Abbruch		Grund für den erneuten Abbruch
Exanthem	▷	Magenbeschwerden, Emesis
Exanthem	▷	Herz-Kreislauf-Beschwerden, Nausea
Erythem	▷	Exanthem, Fieber
Nausea, Emesis	▷	Thrombozytopenie
Herz-Kreislauf-Beschwerden	▷	Geschmacksstörung
Geschmacksstörung	▷	Geschmacksstörung
Nausea	▷	Nausea
Magenbeschwerden	▷	Magenbeschwerden
Myasthenia gravis	▷	Myasthenia gravis

Die Symptome, die zur Dosisreduktion führten, ohne daß das Medikament abgesetzt wurde, gibt Tabelle 17 an. In allen Fällen ver-

DOSISREDUKTION		Tab. 17
Nebenwirkung, die zur Dosisreduktion führte	Fälle	nachfolgende Nebenwirkung
Magenbeschwerden	4	keine
Pruritus	2	keine
Nausea	2	keine
Inappetenz und Geschmacksstörung	2	keine
Erythrozyturie	2	keine
Geschmacksstörung	2	keine
Exanthem	1	keine
Eosinophilie	1	keine
Proteinurie	1	keine
Magenbeschwerden und Geschmacksstörung	1	keine
Thrombozytopenie	1	keine
Geschmacksstörung	1	Magenbeschwerden

schwanden die Nebenwirkungen nach Dosisreduktion, mit Ausnahme eines Falles, bei dem zu einem späteren Zeitpunkt kurzfristig Magenbeschwerden auftraten.

Ein Großteil der Patienten war bereits vor der D-Penicillamin-Therapie mit einem oder mehreren Basistherapeutika behandelt worden. Bei dieser früheren Medikation handelte es sich um Goldpräparate, Chloroquin, Glukokortikoide oder Zytostatika. Von den 652 Patienten hatten 456 bereits eine Vorbehandlung. Unter den 199 Patienten mit Nebenwirkungen während der D-Penicillamin-Therapie waren 148 vorbehandelt worden, 51 Patienten

nicht. Ein Unterschied zwischen vorbehandelten und nichtvorbehandelten Patienten, bei denen Nebenwirkungen unter D-Penicillamin auftraten, konnte statistisch nicht festgestellt werden (Anhang S. 83, Nr. 20).

Mit einschleichender Dosierung wurden 453 Patienten behandelt, wobei 134 Patienten Nebenwirkungssymptome hatten. Nichteinschleichend wurden 199 Fälle therapiert; hier gab es 65 Fälle mit Nebenwirkungen. Statistisch zeigte sich hinsichtlich der beiden Dosierungsarten kein Unterschied in der Nebenwirkungshäufigkeit (Anhang S. 84, Nr. 21).

NEBENWIRKUNGEN UND MEDIKATION			Tab. 18
Nebenwirkungsgruppe	Dosierungsart		gesamt
	einschleichend	nichteinschleichend	
Symptome an Haut und Schleimhaut	35	27	62
Symptome am Nervensystem	39	27	66
Symptome an den Nieren	46	9	55
Symptome an Verdauungsorganen	29	17	46
Symptome am Blutbild	13	8	21
sonstige Symptome	12	7	19
gesamt (Nebenwirkungen)	174	95	269
Patienten	134	65	199

Untersucht man die täglich applizierte Menge von D-Penicillamin, unter der sich die Nebenwirkungssymptome zeigten (Abb. 5), so fällt auf, daß die weitaus größte Anzahl der Nebenwirkungen bei täglichen Dosen zwischen 300 und 900 mg auftrat. Dies gilt in besonderem Maße für die Nebenwirkungen unter einschleichender Dosierung.

Ein Vergleich von Nebenwirkungen und täglicher Dosis bei den vier größten Nebenwirkungsgruppen (Haut- und Schleimhautaffektionen, Proteinurie einschließlich nephrotisches Syndrom, Geschmacksstörungen und gastrische Beschwerden) unter der Dosierungsform der einschleichenden Applikation, wie in Abb. 6 wiedergegeben, ergibt folgende Auffälligkeiten:

Haut- und Schleimhautsymptome treten besonders häufig schon bei 300 mg D-Penicillamin pro die auf; bei den höheren Dosierungsgruppen nimmt die Häufigkeit kontinuierlich ab.

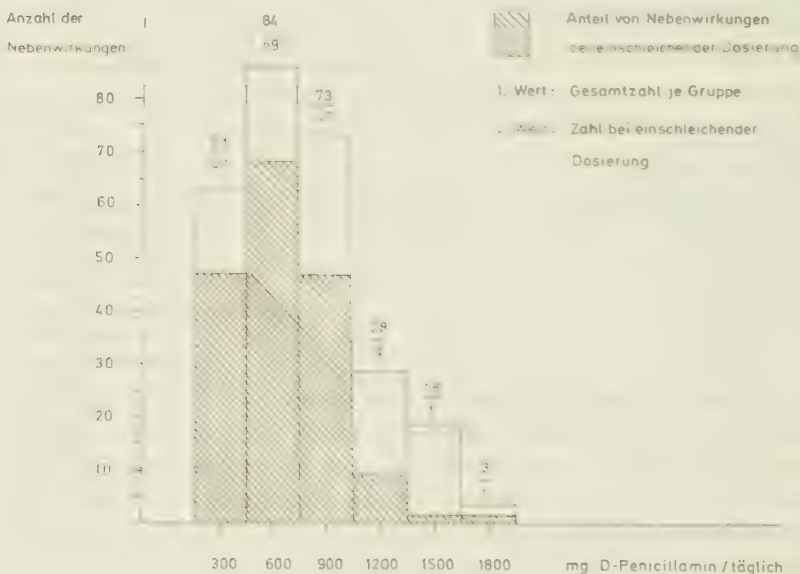
Die Nephropathien zeigen dagegen annähernd die Verteilung in Form eines quadratischen Polynoms mit Maximum.

Ein gleichmäßiger Anstieg ist in den Häufigkeiten bei den Geschmacksstörungen bis 900 mg / die; in den höheren Dosisgruppen erscheinen nur noch wenige Nebenwirkungen dieser Art.

Beim Diagramm für die gastrischen Beschwerden zeigt sich ein besonders hoher Anteil bei 600 mg / die.

NEBENWIRKUNGEN UND TÄGLICHE DOSIS

Abb. 5

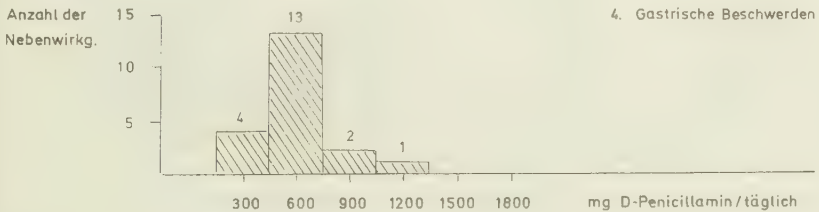
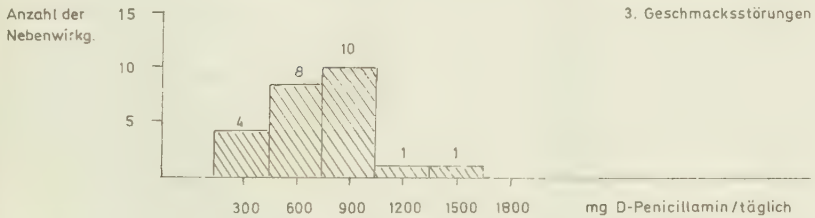
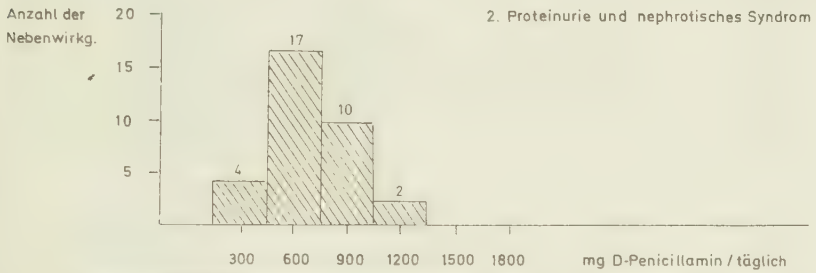
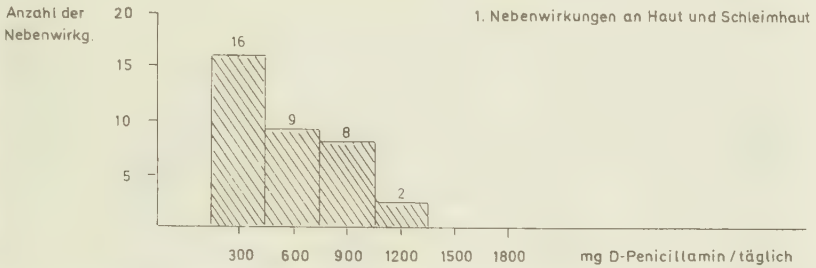


Für das zeitliche Auftreten der Nebenwirkungen seit Therapiebeginn (Abb. 7) ergibt sich, daß fast 23% der Nebenwirkungen in den ersten zehn Tagen der Behandlung vorkamen, über 50% im ersten Monat und fast 75% in den ersten drei Monaten. Ein Anteil von etwa 8% trat noch nach einem Jahr Behandlungsdauer auf.

Beim Vergleich der ersten fünf Nebenwirkungsgruppen unter einschleichender Dosierung bezogen auf ihr zeitliches Erscheinen (Abb. 8) fällt auf:

NEBENWIRKUNGEN UND TÄGLICHE DOSIS BEI EINSCHLEICHENDER DOSIERUNG

Abb. 6



ZEITLICHES AUFTRETEN VON NEBENWIRKUNGEN SEIT THERAPIEBEGINN

Abb 7

Anteil von Nebenwirkungen
bei einschleichender Dosierung
Gesamtzahl je Gruppe
Zahl bei einschleichender
Dosierung



1 Wert
2 Wert

Anzahl der
Nebenwirkungen

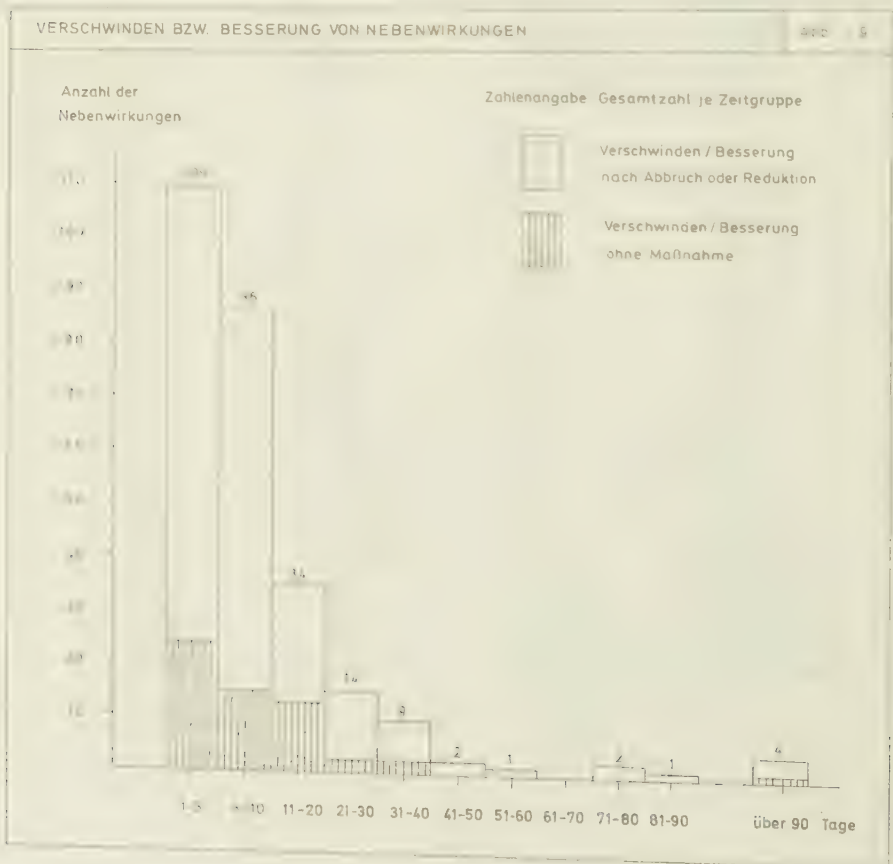


ZEITLICHES AUFTRETEN VON NEBENWIRKUNGEN SEIT THERAPIEBEGINN BEI EINSCHLEICHENDER DOSIERUNG

Abb. 8



70% der Haut- und Schleimhauterscheinungen traten im ersten Monat nach Therapiebeginn auf, davon knapp die Hälfte in den ersten zehn Tagen. Etwa ein Drittel der Nierensymptome fällt in die ersten drei Monate; dieses sind Fälle meist leichter Natur. Die Mehrzahl der Nephropathien erscheint erst nach einem Vierteljahr. Die Symptomatik der beiden Fälle mit nephrotischem Syndrom wurde erst nach anderthalb bzw. drei Jahren manifest. Geschmacksstörungen sind besonders häufig in den ersten beiden Monaten der Behandlung. Nur noch 20% dieser Nebenwirkungen zeigen sich zu einem späteren Zeitpunkt. Die gastrischen Beschwerden haben eine Häufung in den ersten Monaten, treten aber zeitlich unabhängig auf. Der Zahlenvergleich für die Fälle mit Störungen des Blutbildes zeigt meist frühes Auftreten der Eosinophilie,



spätes Auftreten der Thrombozytopenien. Leukozytopenien erscheinen sowohl früh als auch spät.

In Abbildung 9 sind die Zeiten vom Auftreten bis zur Besserung bzw. bis zum Verschwinden der Nebenwirkungen angegeben. Die jeweiligen Gruppen sind unterteilt in Besserung/Verschwinden nach Abbruch oder Dosisreduktion und in Besserung/Verschwinden ohne Abbruchs- oder Reduktionsmaßnahmen. Für sieben der gesamten 269 Nebenwirkungen konnten keine Zeitangaben gemacht werden.

In den ersten fünf Tagen gingen über 40% der Nebenwirkungen zurück oder verschwanden, fast 75% in den ersten zehn Tagen. Nach zwei Monaten waren lediglich fünf Fälle mit Proteinurie, ein Fall mit nephrotischem Syndrom und ein Fall mit Geschmacksstörung übrig. Am längsten unter den beobachteten Nebenwirkungen blieb die Symptomatik einer Proteinurie mit 180 Tagen bestehen. Etwa 20% der Nebenwirkungen besserten sich oder verschwanden, ohne daß die Therapie abgebrochen oder die Dosis reduziert wurde.

Einem Teil der Patienten wurde zusätzlich Vitamin B₆ gegeben. Von den insgesamt 652 Patienten erhielten 117 diese Zusatzmedikation. Unter den 199 Patienten mit Nebenwirkungen hatten 38 Fälle Vitamin B₆ erhalten. Bei der Gruppe der Haut- und Schleimhautaffektionen waren 11 Fälle mit Vitaminzusatz zur Therapie, die restlichen 51 Fälle ohne Vitamingabe. Ein Vergleich der Häufigkeiten von Nebenwirkungen bei Vitamingabe und ohne diese Zusatzmedikation ergab keinen Unterschied für die Haut- und Schleimhautsymptome (Anhang S. 84, Nr. 22).

3. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Die Geschlechtsverteilung bei chronischer Polyarthrit im vorliegenden Material mit 34,8% Männern und 65,2% Frauen entspricht den Angaben der Literatur (36, 85). Ähnliches gilt für die Verteilung bei Spondylitis ankylopoetica; jedoch ist die Anzahl der Patienten hier nicht repräsentativ. Eine Beurteilung der beiden anderen Erkrankungen (Arthritis psoriatica und Sklerodermie) ist wegen der geringen Fallzahlen nicht möglich.

Die Altersverteilung des untersuchten Patientenkollektivs zeigt ein Maximum zwischen dem fünften und sechsten Lebensjahrzehnt, sowohl bei den Männern wie bei den Frauen. Der Anteil der chronisch Polyarthrit - Erkrankten war im untersuchten Kollektiv von 652 Patienten über 90%. Der Rest verteilt sich auf die drei anderen Diagnosen.

Hinsichtlich Geschlechtsverteilung, Altersgruppierung und Serologie kann die Gruppe mit chronischer Polyarthrit als repräsentativ angesehen werden, ebenso bezüglich der später dargestellten Laborparameter.

238 von 607 behandelten Patienten mit chronischer Polyarthrit wurden unter D-Penicillamin sehr gut bzw. gut gebessert; das entspricht 39,2%. Bei 176 Patienten wardie Therapie befriedigend (29%). Die Symptomatik der Erkrankung zeigte bei 70 Patienten keine Änderung. Sieben Fälle verschlechterten sich unter der Be-

ERGEBNISSE VON D-PENICILLAMIN-BEHANDLUNGEN BEI CHRONISCHER POLYARTHRITIS				Tab. 19
Jahr	Autor	Fallzahl	Behandlungsergebnis "sehr gut/gut"	
			Anzahl	bzw. in %
1969	HAGEMANN und FRANKL (40)	18		67
1970	MATHIES und Mitarbeiter (81)	28	14 von 21	
1970	JAFFE (58)	49		80
1971	MIEHLKE (83)	134	87	
1973	ANDREWS und Mitarbeiter des Multicentre Trial (3)	52	26 von 41	
1973	GÜNTHER und Mitarbeiter (39)	38		50
1973	JAFFE (60)	58		80
1973	WASKÖNIG und MEYER (120)	80	56	
1974	MIEHLKE (85)	360	162	
1975	CHLUD und LECHNER 16	40	28 von 37	
1975	eigene Untersuchung	607	238	

handlung. In den restlichen Fällen war eine Beurteilung des klinischen Effektes nicht durchführbar. Im Vergleich zu unseren Angaben wird in Tabelle 19 eine Auswahl von Ergebnissen der D-Penicillamin-Behandlung bei chronischer Polyarthrititis aus der Literatur dargestellt. Aufgrund der durchschnittlich abnehmenden Erfolgszahlen in der Literatur und der eigenen Untersuchung ist sehr wahrscheinlich eine klinische Besserung mit der Bewertung sehr gut bzw. gut in der Größenordnung von 35% bis 45% der Behandlungsfälle von chronischer Polyarthrititis als realistisch anzusehen.

Bei ankylosierender Spondylitis war in 10 von 26 Fällen der klinische Effekt sehr gut bzw. gut, bei Psoriasis - Arthritis in 3 von 15 Fällen und bei Sklerodermie in 1 von 4 Fällen. GÜNTHER und Mitarbeiter (39) berichteten über eine günstige Beeinflussung von Spondylitis ankylopoetica und von Arthritis psoriatica. Ebenso teilt GOLDING (35) bei einem Fall von Spondylitis ankylopoetica einen guten Therapieerfolg mit. Die Behandlung der Sklerodermie mit D-Penicillamin wird unterschiedlich beurteilt. Während GÜNTHER und Mitarbeiter (39) nur mäßige Wirkung angeben, berichten andere Autoren über günstige Ergebnisse (9, 18, 43).

In unserem Material waren keine Unterschiede im Therapieerfolg zwischen rheumafaktorpositiven und rheumafaktornegativen Patienten mit chronischer Polyarthrititis festzustellen. Diese Beobachtung wird auch von CHLUD und LECHNER (16) sowie JAFFE (54) angegeben. Nach den Untersuchungen verschiedener Autoren (16, 61, 85, 86) zeigt die D-Penicillamin-Therapie bei chronischer Polyarthrititis in den weniger fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung bessere Ergebnisse. Diese Aussage konnten wir in unserem Material statistisch sichern durch den Nachweis der Abhängigkeit des klinischen Effektes vom Stadium der Erkrankung sowohl bei Kurzzeit- wie auch bei Langzeitbehandlung. Darüber hinaus bestehen auch gesicherte Unterschiede zwischen Kurzzeit- und Langzeittherapie. Die Besserung, dargestellt durch die Bewertungsparameter des klinischen Effektes, ist bei der Langzeittherapie wesentlich ausgeprägter. Darauf weisen auch die Befunde von PAYNE und CAHILL (97) hin. JAFFE (61) meint in diesem Zusammenhang, daß Zeichen der klinischen Besserung im allgemeinen etwa drei Monate nach Beginn der Behandlung deutlich werden. Ähnlich äußert

Nach MATHIE (35) gelang es nicht, bei sehr hohen Anfangswerten eine Besserung im Titer zu erreichen, auch bei verlängerter Behandlungszeiten nicht von der Hand zu weisen.

Das Verhalten der einzelnen Laborwerte während der Therapie mit D-Penicillamin wird von den verschiedenen Autoren teilweise unterschiedlich beurteilt. Um zu einheitlichen Aussagen zu kommen, wurden im vorliegenden Material Blutsenkungsgeschwindigkeit, Titer der Rheumafaktoren, Hämoglobinwert, Serumkupfer und Leukozytenzahl nur bei einschleichender Dosierung untersucht, um so eine relativ gleiche Bewertungsgrundlage zu besitzen.

Erhöhte Ein-Stunden-Werte der Senkungsgeschwindigkeit gingen bei der Therapie der chronischen Polyarthritits in über der Hälfte der beobachteten Fälle zurück. Dieser Rückgang wurde auch von mehreren anderen Autoren beobachtet (3, 16, 19, 39, 83, 97, 124), wobei die Prozentsätze etwas verschieden sind.

Ein Titerabfall bei den Rheumafaktoren trat bei Langzeittherapie in etwas über 40% der Fälle ein. Die statistischen Unterschiede zwischen Kurzzeit- und Langzeitbehandlung deuten darauf hin, daß es sich beim Titerabfall um einen Langzeiteffekt handelt. Unterschiede im Titerrückgang zwischen hohen und niedrigen Anfangswerten konnten nicht nachgewiesen werden. DAY und Mitarbeiter (19) sprechen von einem allgemeinen Rückgang des Titers unter D-Penicillamin, ebenso GOLDING (35) sowie PAYNE und CAHILL (97). GÜNTHER und Mitarbeiter (39) sowie MATHIES und Mitarbeiter (81) fanden ein wechselndes Verhalten für die Rheumafaktoren. CHLUD und LECHNER (16) beobachteten in einem Drittel der Fälle einen Titerrückgang. Ob der Titerabfall auf die Eigenschaft des Pharmakons, Makroglobuline zu dissoziieren, zurückgeführt werden kann, läßt sich anhand unserer Untersuchung nicht feststellen.

Erhöhte Serumkupferwerte gingen unter D-Penicillamin in fast der Hälfte der Fälle bei Kurzzeitbehandlung und in über zwei Drittel bei Langzeitbehandlung zurück. Da es keine Unterschiede zwischen den Zeitgruppen gibt, kann dieser Effekt nicht unbedingt als Langzeitwirkung angesehen werden. Die Veränderungen des Serumkupferspiegels werden in der Literatur unterschiedlich beurteilt (39, 40, 74, 83). Es ist fraglich, ob die chelatierenden Eigenschaften von D-Penicillamin bei der Senkung erhöhten Serumkupfers

eine direkte Wirkung haben, da der Kupferspiegel unter der Substanz auch steigen kann, wie unsere Zahlen zeigen.

Unter der D-Penicillamin-Behandlung stiegen erniedrigte Hämoglobinwerte in einem Drittel der Fälle bei Kurzzeitbehandlung und in über der Hälfte bei Langzeitbehandlung an. Im Vergleich zur Gruppe mit normalen Ausgangswerten ist dieser Anstieg statistisch gesichert. Hierbei scheint es sich um einen Langzeiteffekt zu handeln. Der Anstieg des Hämoglobingehaltes wurde auch von ANDREWS und Mitarbeitern (3), GÜNTHER und Mitarbeitern (39) sowie PAYNE und CAHILL (97) beobachtet.

Erhöhte Leukozytenzahlen sanken in über 90% der beobachteten Fälle ab. Der Unterschied zu normalen Ausgangswerten ist nachweisbar. Für die Veränderung der Leukozytenzahl gab es keinen Unterschied zwischen Langzeit- und Kurzzeitbehandlung; das bedeutet, daß ein Rückgang schon frühzeitig einsetzen kann. Daß es sich bei der Senkung hoher Leukozytenwerte durchwegs um eine depressorische Eigenschaft der Substanz handelt, scheint nicht zuzutreffen. Dagegen sprechen die wechselnden Veränderungen bei normalen Ausgangswerten.

Nach EIGLER (25) zeigt sich eine Besserung der chronischen Polyarthrititis unter D-Penicillamin am Abfall der Senkungsgeschwindigkeit und des Titors der Rheumafaktoren sowie in einem Anstieg des Hämoglobinwertes. GOLDING (35) gibt an, daß die klinische Wirkung von D-Penicillamin etwa ab der sechsten Behandlungswoche mit einem Rückgang von Senkungsgeschwindigkeit und Titer der Rheumafaktoren einhergeht. Die Rheumafaktoren sind nicht pathognomonisch für die chronische Polyarthrititis, laufen aber oft mit dem klinischen Bild parallel (4). Für GÜNTHER und Mitarbeiter (39) besteht kein Zusammenhang zwischen Therapieerfolg und Veränderung der Serumkupferwerte. Ähnlich äußert sich MIEHLKE (84, 85). In unserem Material konnten wir bei der chronischen Polyarthrititis lediglich einen Zusammenhang zwischen klinischer Besserung und dem Abfall der Blutsenkungsgeschwindigkeit finden. Für alle anderen Laborparameter war ein Nachweis der Abhängigkeit negativ.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen war in unserem Patientengut 30,5%. Die Angaben in der Literatur über die Häufigkeit

des Auftretens von Nebenwirkungen bei der D-Pericillamin-Behandlung sind sehr unterschiedlich (3, 16, 39, 40, 81, 85). Die Nebenwirkungsquote schwankt zwischen 30 und 80%. Über mit unserem Wert etwa vergleichbare Zahlen berichten DAY und Mitarbeiter (19) sowie WASKÖNIG und MEYER (120).

Verglichen mit anderen basistherapeutika sind die Nebenwirkungen von D-Pericillamin keineswegs ungünstig. GOLDBERG (30) nennt für Gold eine Nebenwirkungsrate von 40%. Bei den Kortikoiden wird besonders vor längeren Behandlungszeiten gewarnt (36). BACH (6) berichtet, daß in einem Drittel der Behandlungsfälle mit Kortikoiden Myopathien zu erwarten sind. Nach EIGLER (25) hat Chloroquin eine hohe Versagerquote. Allein Retinopathien treten unter dieser Substanz in bis zu 22% der Fälle auf (16). MIEHLKE (85) betrachtet die immunsuppressive Therapie mit Zytostatika als ultima ratio, besonders wegen der Schwere der Nebenwirkungen, die eintreten können.

Sicherste Behandlung der Nebenwirkungen ist das Absetzen der Substanz (39). Bei allen 103 Abbruchfällen wegen Nebenwirkungen aus unserem Patientengut besserten sich die Nebenwirkungen nach einer bestimmten Zeit und verschwanden. GÜNTHER und Mitarbeiter (39) konnten bei ihren Patienten keine Spätschäden nachweisen.

Nach Meinung verschiedener Autoren (16, 19, 25, 58, 61) sind bei einschleichender Dosierung weniger Nebenwirkungen als bei nichteinschleichender Dosierung zu erwarten. JAFFE (58) fand eine Senkung der Nebenwirkungsquote beim Einschleicher von 20%. Dieses konnte von uns nicht bestätigt werden. Die Unterschiede zwischen beiden Dosierungsarten sind minimal und statistisch nicht signifikant. Eine Vorbehandlung der Patienten mit einem oder mehreren Basistherapeutika hatte keinen nachweisbaren Einfluß auf das Auftreten von Nebenwirkungen unter D-Pericillamin.

CHILD und LECHNER (16) geben an, daß über 90% der Nebenwirkungen in den ersten drei Monaten nach Therapiebeginn auftreten. Bei uns ist der Prozentsatz mit 75% geringer; ein Viertel der Nebenwirkungen erschien nach dieser Zeit. Die unter D-Pericillamin beobachteten Haut- und Schleimhautaffektionen traten gehäuft in den ersten zwei bis drei Behandlungswochen auf. Nach früherer Ansicht (72) sollen Hauterscheinungen durch die Gabe von Vitamin

B₆ vermieden werden. Neuere Arbeiten sprechen sich dagegen aus (16, 25). Auch wir konnten keinen Zusammenhang zwischen Vitamin-Medikation und einer Senkung der Haut- und Schleimhautsymptome feststellen.

Unter den Symptomen am Nervensystem sind die Geschmacksstörungen am zahlreichsten. Nach BACH (6) treten die Veränderungen der Geschmacksempfindung bei einem von fünf D-Penicillamin-Behandelten auf. GOLDING (35) nennt sogar einen Anteil von 30 % bis 40%. In unserem Material war die Quote mit 5,6% bezogen auf 652 Behandlungsfälle wesentlich geringer. Aus unseren Untersuchungen läßt sich entnehmen, daß diese Nebenwirkungen gehäuft in der ersten bis zur zehnten Behandlungswoche auftreten können, danach jedoch selten. Bei einschleichender Dosierung zeigten die Häufigkeiten bezogen auf die tägliche Dosis einen Anstieg bis 900mg; ab 1200 mg wurden nur noch wenige Fälle registriert. GOLDING (35) vermutet, daß Geschmacksstörungen bei einer täglichen Dosis von einem Gramm D-Penicillamin in Erscheinung treten. Alle beobachteten Geschmacksstörungen waren reversibel. Sie verschwanden innerhalb von 20 Tagen seit dem Auftreten, in fünf Fällen sogar, ohne daß die Behandlung geändert wurde. Lediglich ein Fall mit Geschmacksstörung, der bei nichteinschleichender Dosierung aufgetreten war, brauchte 150 Tage bis zum Verschwinden.

Proteinurien und das sich daraus entwickelnde nephrotische Syndrom sieht JAFFE (55, 61, 64) als schwerwiegendste Nebenwirkung an. Geringe Proteinurien sind nach ANDREWS und Mitarbeitern (3) nicht zwangsläufig Absetzkriterium, da die Eiweißausscheidung zum Teil wieder unter der Behandlung verschwindet. Auch in unserem Patientengut zeigte sich dieses in 11 Fällen. CHLUD und LECHNER (16), welche die Nierensymptomatik als Vorläufer eines klinisch nicht manifesten Pseudo-Lupus-erythematodes - Syndroms werten, berichten, daß es geringgradige Proteinurien frühestens in der siebten Behandlungswoche gibt. In unserem Material waren dagegen bis zu diesem Zeitpunkt unter einschleichender Dosierung bereits 9 Fälle zu finden. Wir sind der Ansicht von GOLDING (35), daß die Proteinurie zu jedem Zeitpunkt der Therapie auftreten kann. Bei den beiden Fällen mit nephrotischem Syndrom trat die Symptomatik nach 203 bzw. 1231 Tagen seit Therapiebeginn auf und verschwand 54 bzw. 76 Tage nach Absetzen des Medikamentes.

Sehr häufig sind unter den Symptomen am Verdauungstrakt die gastrischen Beschwerden. Nach unseren Untersuchungen treten sie zwar vermehrt in den ersten Monaten der D-Penicillamin-Behandlung auf, kommen aber auch bei längeren Behandlungszeiten vor. Eine Dosisabhängigkeit scheint unwahrscheinlich. Wie auch andere Autoren (25, 61) berichteten, waren unter D-Penicillamin keine Gastritiden oder Ulzera nachweisbar.

Für die 21 Symptome am Blutbild bei unserem Patientengut zeigte sich, daß Eosinophilien meist frühzeitig auftraten, Thrombozytopenien erst nach zwei Monaten. Zwei Leukozytopenien wurden in den ersten 20 Tagen beobachtet, eine erst nach einem halben Jahr. Nach GOLDING (35) sollen Thrombozytopenien unter D-Penicillamin häufig bei der Vorbehandlung mit Gold vorkommen. Bei unseren sechs Fällen mit Thrombozytopenie waren vier Patienten mit Gold vorbehandelt worden.

Bei einem unserer Patienten entwickelte sich nach anderthalb Jahren Behandlung mit D-Penicillamin das Bild einer Myasthenia gravis. Nachdem sich nach Absetzen der Medikation die Befunde gebessert hatten, die chronische Polyarthrititis aber progredient verlief, wurde die Therapie mit Penicillamin wiederaufgenommen. Nach wenigen Tagen erschienen die Symptome wieder. Der Zusammenhang zwischen D-Penicillamin-Behandlung und Auftreten einer Myasthenia gravis wird auch von BUCKNALL und Mitarbeitern (10) in vier Fällen beschrieben.

Da bei drei von zehn D-Penicillamin-Rehandelten Nebenwirkungen unter der Therapie auftreten können und diese Nebenwirkungen teilweise gravierend sind, ist die Therapie mit D-Penicillamin unter dem Gesichtspunkt des, wie CHLUD (16) und MIEHLKE (85) es nennen, kalkulierten Risikos durchzuführen. Unerläßlich sind laufende Kontrolluntersuchungen, besonders Blutbildkontrolle und Harnanalyse. Auch sollte die Therapie bei auftretenden unerwünschten Erscheinungen frühzeitig abgebrochen werden, da alle Nebenwirkungen reversibel sind. Kontraindikationen, wozu Störungen im Blutbild, Einschränkung der Nierenfunktion und Penicillin-Allergie gehören, sind einzuhalten.

4. ZUSAMMENFASSUNG

D-Penicillamin ist chemisch D-β,β-Dimethylcystein. Chelatbildung mit Schwermetallionen, Austauschreaktion mit Disulfid und Bildung von Thiazolidinderivaten sind die wesentlichen chemischen Reaktionen der Substanz. Pharmakologisch werden Hemmung der Kollagenvernetzung, Mesenchymsuppression, Hemmung der Immunantwort, Spaltung von Makroglobulinen und Reaktion mit Cystin diskutiert. Bei der chronischen Polyarthrititis wie auch bei den anderen rheumatischen Erkrankungen werden für D-Penicillamin verschiedene Wirkmechanismen, die in das pathogenetische Kausalgeschehen eingreifen sollen, angenommen.

Die vorliegende Untersuchung umfaßt die Daten von 652 D-Penicillamin-Therapiefällen, davon 607 Patienten mit chronischer Polyarthrititis, 26 mit Spondylitis ankylopoetica, 15 mit Arthritis psoriatica und 4 mit Sklerodermie. Bei der chronischen Polyarthrititis war der Therapieerfolg in 39,2% der Fälle sehr gut oder gut. Es bestand kein Unterschied im Erfolg der Behandlung zwischen seropositiven und seronegativen Polyarthrititis-Erkrankten. Der klinische Effekt der Therapie ist vom Stadium der Erkrankung abhängig. In höheren Stadien ist der Behandlungseffekt geringer. Bei Langzeitanwendung zeigte sich der klinische Effekt von D-Penicillamin ausgeprägter als bei Kurzzeitbehandlung.

Eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit fiel in über 50% der Therapiefälle bei chronischer Polyarthrititis ab. Ein Titerrückgang bei den Rheumafaktoren trat besonders bei einer Behandlungsdauer über drei Monaten ein. Wahrscheinlich handelt es sich hierbei um einen Langzeiteffekt. Pathologisch erhöhte Serumkupferwerte sanken unter der Therapie in etwa der Hälfte der Fälle ab. Der Anstieg von erniedrigten Hämoglobinwerten in ungefähr der Hälfte der Fälle ist als Langzeitwirkung anzusehen. Leukozytenzahlen über $9000 / \text{mm}^3$ wurden unter D-Penicillamin fast stets gesenkt.

Eine Korrelation zwischen klinischer Besserung der chronischen Polyarthrititis unter D-Penicillamin und der Veränderung von Laborwerten während der Therapie konnte nur für die Blutsenkungsgeschwindigkeit festgestellt werden.

Im untersuchten Patientengut traten bei 30,5 % der mit D-Penicillamin - Behandelten Nebenwirkungen auf. Besonders häufig waren Haut- und Schleimhauterscheinungen, Proteinurien, Geschmacksstörungen und gastrische Beschwerden. Zwischen den Häufigkeiten der Nebenwirkungen bei einschleichender und nichteinschleichender Dosierung konnte kein Unterschied festgestellt werden. Drei Viertel der Nebenwirkungen erschienen in den ersten drei Monaten seit Therapiebeginn. Hauterscheinungen zeigten sich relativ früh. Proteinurien traten zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auf. Das nephrotische Syndrom manifestierte sich erst spät. Alle Nebenwirkungen verschwanden nach Absetzen des Medikamentes, einige bereits nach Dosisreduktion oder sogar bei unverändertem Therapieverlauf.

L I T E R A T U R

- (1) Abraham, E. P., Chain, E. B., Baker, W., Robinson, R.:
Penicillamine, a Characteristic Degradation Product of
Penicillin.
Nature 151, S. 107, 1943.
- (2) Alexander, M., Kludas, M.:
Kollagensynthese-Hemmung durch D-Penicillamin bei
chronisch aggressiver Hepatitis.
Münch. med. Wschr. 111, S. 847 - 850, 1969.
- (3) Andrews, F. M., Golding, D. N., Freeman, A. M.,
Golding, J. R., Day, A. T., Hill, A. G. S., Camp, A. V.,
Lewis-Fanig, E., Lyle, W. H.:
Controlled trial of D(-)penicillamine in severe
rheumatoid arthritis.
Lancet 1973/I, S. 275 - 280.
- (4) Anner, R., Rudolf, H., Miescher, P. A.:
Rheumatische Polyarthrititis - immunpathogenetischer
Circulus vitiosus.
Therapeutische Berichte (Bayer) 45, S. 89 - 94, 1973.
- (5) Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft:
Zur Beachtung bei der D-Penicillamin-Therapie.
Dtsch. Ärztebl. 71, S. 197, 1974.
- (6) Bach, G. L.:
Neuro- und Myopathien als Therapienebenwirkung.
Ärztl. Prax. 25, S. 2429 - 2434, 1973.
- (7) Balda, B.-R.:
Die Behandlung der diffusen (progressiven) Sklerodermie.
Dtsch. med. Wschr. 97, S. 1876 - 1878, 1972.
- (8) Barnes, C. G.:
Progredient chronische Polyarthrititis.
In: Mason, R. M., Currey, H. L. F., Zinn, W. M. (Hrsg.):
Einführung in die klinische Rheumatologie. Huber, Bern -
Stuttgart - Wien, 1973, S. 24 - 80.
- (9) Böni, A., Pavelka, K., Kludas, M.:
Behandlung der progressiven Sklerodermie mit D-Penicillamin
(Metalcaptase).
Münch. med. Wschr. 111, S. 1580 - 1584, 1969.
- (10) Bucknall, R. C., Dixon, A. S. J., Glick, E. N.,
Woodland, J., Zutshi, D. W.:
Myasthenia Gravis associated with Penicillamine Treatment
for Rheumatoid Arthritis.
Brit. med. J. 1975/I, S. 600 - 602.
- (11) Büechl, H., Kludas, M.:
Zur Physiologie und Pathologie des Kupferstoffwechsels.
Ther. Gegenw. 108, S. 707 - 721, 1969.
- (12) Chlud, K.:
Das Therapiekonzept der chronischen Polyarthrititis.
Therapiewoche 21, S. 3527 - 3540, 1971.

- (13) Chlud, K.:
Probleme von teratogenen, onkogenen und mutagenen
Wirkungen von D-Penicillamin und Zytostatika.
Vortrag: Symposium "D-Penicillamin bei der chronischen
Polyarthritis", Wien, 1972.
- (14) Chlud, K.:
Probleme beim Einsatz von Zytostatika und D-Penicillamin
in der Behandlung der chronischen Polyarthritis.
Mkurse. ärztl. Fortbild. 22, S. 44 - 47, 1973.
- (15) Chlud, K.:
Chronische Polyarthritis: Pathologisch-anatomisches
Konzept, pathogene Kettenreaktion, medikamentöse
Beeinflussung.
Rheumaforum 3, Braun, Karlsruhe, 1974.
- (16) Chlud, K., Lechner, E.:
Synthetisches D-Penicillamin in der Behandlung der
chronischen Polyarthritis.
Therapiewoche 25, S. 360 - 372, 1975.
- (17) Crawhall, J. C., Scowen, E. F., Watts, R. S., ...:
Effect of Penicillamine on Cystinuria.
Brit. med. J. 1963/I, S. 588 - 590.
- (18) Daroczy, J., Gyöngyver, S.:
Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus von D-Penicillamin
(Metalcaptase) bei Sklerodermie.
Münch. med. Wschr. 115, S. 1363 - 1367, 1973.
- (19) Day, A. T., Golding, J. R., Lee, P. N., Butterworth, A. D.:
Penicillamine in Rheumatoid Disease: A Long-term Study.
Brit. med. J. 1974/I, S. 180 - 183.
- (20) Deshmukh, K., Nimni, M. E.:
A Defect in the Intramolecular and Intermolecular
Cross-Linking of Collagen Caused by Penicillamine.
J. biol. Chem. 244, S. 1787 - 1795, 1969.
- (21) Dettmer, N.:
Cartilage Destruction Due to Pathological Metabolic
Processes in Rheumatoid Arthritis.
In: Müller, W., Harwerth, H.-G., Fehr, K. (Hrsg):
Rheumatoid Arthritis. Academic Press, London - New York,
1971, S. 239 - 244.
- (22) Dettmer, N.:
Chronische Polyarthritis - funktionelle Veränderungen
der inneren Gelenkanteile.
Therapeutische Berichte (Bayer) 45, S. 84 - 94, 1973.
- (23) Deutsch, H. F., Morton, J. L.:
Dissociation of human serum macroglobulins.
Science 125, S. 600 - 601, 1957.

- (24) Documenta Geigy:
Wissenschaftliche Tabellen.
7. Auflage, Geigy, Basel, 1968.
- (25) Eigler, E.:
Behandlungsproblem: Rheumatoide Arthritis.
Ärztl. Prax. 25, S. 1472 - 1475, 1973.
- (26) Fassbender, H. G.:
Histo-Pathological Changes in Rheumatoid Arthritis and
their Genesis from the Point of View of the Pathologist.
In: Müller, W., Harwerth, H.-G., Fehr, K. (Hrsg.):
Rheumatoid Arthritis. Academic Press, London - New York,
1971, S. 7 - 21.
- (27) Fassbender, H. G.:
Chronische Polyarthrititis - entzündliche und nekrotisierende
Pathomechanismen.
Therapeutische Berichte (Bayer) 45, S. 77 - 83, 1973.
- (28) Fassbender, H. G.:
Morphologie der chronischen Polyarthrititis (Rheumatoide
Arthritis).
Der Rheumatismus, Band 42, Steinkopff, Darmstadt, 1974,
S. 1 - 10.
- (29) Fehr, K.:
Pathogenese der progredient chronischen Polyarthrititis.
Huber, Bern - Stuttgart - Wien, 1972.
- (30) Friedrich, L., Zimmermann, F.:
Zur Pharmakologie von D-Penicillamin.
Arzneim.-Forsch. 25, S. 162 - 168, 1975.
- (31) Friedrich, L., Zimmermann, F.:
Zum Wirkungseintritt und Abklingen der Wirkung von
D-Penicillamin, bestimmt an der Reißkraft der Rattenhaut.
Arzneim.-Forsch. 25, S. 361 - 363, 1975.
- (32) Gay, St., Diezel, W., Rosenkranz, M., Geiler, G.:
Die Wirkung von D-Penicillamin auf Immunglobulin- und
Makroglobulinkomplexe.
Z. Rheumaforsch. 32, S. 122 - 132, 1973.
- (33) Geißler, H., Pevny, I.:
Allergologische Hauttests mit D-Penicillamin bei
Penicillinallergikern.
Der Rheumatismus, Band 42, Steinkopff, Darmstadt, 1974,
S. 138 - 141.
- (34) Gessa, G. L., Loddo, B., Brotzu, G., Schive, M.,
Tagliamonte, A., Spanedda, A., Bo, G., Ferrari, W.:
Selective inhibition of poliovirus growth by D-
penicillamine in vitro.
Virology 30, S. 618 - 622, 1966.

- (35) Golding, D. N.:
D-penicillamine in rheumatoid arthritis.
Brit. J. Hosp. Med. 1973/II, S. 805 - 813.
- (36) Golding, D. N., Südhof, H.:
Rheumatische Erkrankungen.
2. Auflage, Thieme, Stuttgart, 1971.
- (37) Golding, J. R., Wilson, J. V., Day, A. T.:
Observations on the treatment of rheumatoid disease with
penicillamine.
Postgrad. med. J. 46, S. 599 - 605, 1970.
- (38) Grayzel, A. I., Beck, C.:
Rubella infection of synovial cells and the resistance
from patients with rheumatoid arthritis.
J. Exp. Med. 131, S. 367 - 373, 1970.
- (39) Günther, R., Gabl, F., Knapp, E.:
D-Penicillamintherapie der chronischen Polyarthrititis.
Z. Rheumaforsch. 32, S. 313 - 325, 1973.
- (40) Hagemann, D., Frankl, R.:
Langzeitbehandlung der progredient chronischen
Polyarthrititis mit D-Penicillamin.
Med. Welt 20, S. 1920 - 1923, 1969.
- (41) Hamerman, D.:
Disturbances of Synthesis in the Lining Cells of the
Synovial Membrane in Rheumatoid Arthritis.
In: Müller, W., Harwerth, H.-G., Fehr, K. (Hrsg.):
Rheumatoid Arthritis. Academic Press, London - New York,
1971, S. 257 - 260.
- (42) Harkness, R. D.:
In vitro and in vivo observations on the effect of
penicillamine in collagen.
Postgrad. med. J. 44, Suppl. S. 31 - 34, 1968.
- (43) Harpey, J. P., Caille, B., Moulias, R., Goust, J. M.:
Lupus-like syndrome induced by D-penicillamine in
Wilson's disease.
Lancet 1971/I, S. 292.
- (44) Harris, E. D., Sjoerdsma, A.:
Effect of penicillamine on human collagen and its possible
application to treatment of scleroderma.
Lancet 1966/II, S. 996 - 999.
- (45) Hartl, W.:
Die Therapie rheumatischer Prozesse unter besonderer
Berücksichtigung der progredient-chronischen
Polyarthrititis und verwandter Kollagenoseformen.
Med. Welt 23, S. 1654 - 1659, 1972.
- (46) Hauss, W. H., Junge-Hülsing, G., Gerlach, U.:
Die unspezifische Mesenchymreaktion.
Thieme, Stuttgart, 1968.

- (47) Hayslett, J. P., Bensch, K. G., Kashgarian, M.,
Rosenberg, L. E.:
Focal glomerulitis due to penicillamine.
Lab. Invest. 19, S. 376 - 381, 1968.
- (48) Henkin, R. I., Keiser, H. R., Jaffe, I. A.,
Sternlieb, I., Scheinberg, I. H.:
Decreased taste sensitivity after D-penicillamine
reserved by copper administration.
Lancet 1967/11, S. 1268 - 1271.
- (49) Henningsen, B., Maintz, J., Basedow, M., Harders, H.:
Nephrotisches Syndrom durch Penicillamin.
Dtsch. med. Wschr. 98, S. 1768 - 1772, 1973.
- (50) Hoffman, L., Blumenfeld, O. O., Mondshine, R. B.,
Park, S. S.:
Effect of DL-penicillamine on fibrous proteins of rat
lung.
J. appl. Physiol. 33, S. 42 - 46, 1972.
- (51) Hoffman, L., Mondshine, R. B., Park, S. S.:
Effect of DL-penicillamine on elastic properties of rat
lung.
J. appl. Physiol. 30, S. 508 - 511, 1971.
- (52) Hübner, K. F., Gengozian, N.:
Depression of the primary immune response by
DL-penicillamine.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 118, S. 561 - 565, 1965.
- (53) Jaffe, I. A.:
Comparison of the effect of plasmapheresis and
penicillamine on the level of circulating rheumatoid
factor.
Ann. rheum. Dis. 22, S. 71 - 76, 1963.
- (54) Jaffe, I. A.:
The Effect of Penicillamine on the Laboratory Parameters
in Rheumatoid Arthritis.
Arthr. Rheum. 8, S. 1064 - 1079, 1965.
- (55) Jaffe, I. A.:
Effects of penicillamine on the kidney and on taste.
Postgrad. med. J. 44, Suppl. S. 15 - 18, 1968.
- (56) Jaffe, I. A.:
Penicillamine in rheumatoid disease with particular
reference to rheumatoid factor.
Postgrad. med. J. 44, Suppl. S. 34 - 40, 1968.
- (57) Jaffe, I. A.:
Antivitamin B₆ effect of D-penicillamine.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 166, S. 57 - 60, 1969.

- (58) Jaffe, I. A.:
The Treatment of Rheumatoid Arthritis and Necrotizing
Vasculitis with Penicillamine.
Arthr. Rheum. 13, S. 436 - 443, 1970.
- (59) Jaffe, I. A.:
The antivitamin B₆ effect of penicillamine: Clinical
and immunological implications.
Advanc. Biochem. Psychopharm. 4, S. 217 - 226, 1972.
- (60) Jaffe, I. A.:
Klinische Erfahrungen mit D-Penicillamin.
Therapeutische Berichte (Bayer) 45, S. 121 - 126, 1973.
- (61) Jaffe, I. A.:
The Treatment of rheumatoid arthritis with D-penicillamine.
Der Rheumatismus, Band 42, Steinkopff, Darmstadt, 1974,
S. 84 - 94.
- (62) Jaffe, I. A., Altman, K., Merryman, P.:
The anti-pyridoxine effect of penicillamine in man.
J. clin. Invest. 43, S. 1869 - 1873, 1964.
- (63) Jaffe, I. A., Merryman, P.:
Effect of increased serum sulphhydryl content on titre of
rheumatoid factor.
Ann. Rheum. Dis. 27, S. 14 - 18, 1968.
- (64) Jaffe, I. A., Treser, G., Suzuki, Y., Ehrenreich, T.:
Nephropathy induced by D-penicillamine.
Ann. intern. Med. 69, S. 549 - 556, 1968.
- (65) Junge, U., Hauswaldt, C., Perings, E.:
Untersuchungen zur immunsuppressiven Wirkung von
D-Penicillamin.
Vortrag: 79. Tag. Dtsch. Ges. Inn. Med., Wiesbaden, 1973.
- (66) Junge, U., Lubrich, E., Schumann, E., Hauswaldt, C.,
Perings, E.:
Untersuchungen zur mesenchymsuppressiven Wirkung des
D-Penicillamins.
Vortrag: 80. Tag. Dtsch. Ges. Inn. Med., Wiesbaden, 1974.
- (67) Junge-Hülsing, G., Wagner, H., Müller, U. St.:
Versuche zur Aufklärung des Wirkungsmechanismus von
D-Penicillamin.
Therapeutische Berichte (Bayer) 45, S. 115 - 120, 1973.
- (68) Kaller, H.:
Pharmakologie des D-Penicillamins.
Der Rheumatismus, Band 42, Steinkopff, Darmstadt, 1974,
S. 101 - 102.
- (69) Kienel, G.:
Ein Beitrag zur Toxizität und Pharmakokinetik von
Penicillamin.
Vortrag: Symposium "D-Penicillamin bei der chronischen
Polyarthrititis", Wien, 1972.

- (70) Klamer, B., Kimura, E. T., Makstenieks, M.:
Effects of oral cysteine, penicillamine and N-acetyl-
penicillamine on adjuvant arthritis in rats.
Pharmacology 1, S. 283 - 288, 1968.
- (71) Knapp, M. E.:
Ankylosing spondylitis.
Postgrad. med. J. 43, S. 231 - 233, 1968.
- (72) Kohlhardt, I., Miehlike, K.:
D-Penicillamin - Ein Beitrag zur Therapie der progredient
chronischen Polyarthrititis.
Med. Welt 19, S. 1130 - 1133, 1968.
- (73) Körber, F., Hasenbank, G., Siegmund, P.:
Vergleichende Untersuchungen über die Antivitamin B₆ -
Wirkung von L- und D-Penicillamin.
Z. klin. Chem. u. klin. Biochem. 6, S. 58 - 61, 1968.
- (74) Krüger, H. H.:
Die kupferchelierende Wirkung von D-Penicillamin in der
Langzeittherapie der progredient chronischen Polyarthrititis.
Med. Klin. 65, S. 650 - 652, 1970.
- (75) Lansbury, J.:
Methods for evaluating rheumatoid arthritis, arthritis
and allied conditions.
In: Hollander, J. L. (Hrsg.): Arthritis and allied
conditions. 7. Auflage, Lea and Febiger, Philadelphia,
1966, S. 269 - 291.
- (76) Levine, B. B., Redmond, A. P.:
Minor haptenic determinant-specific reagins of penicillin
hypersensitivity in man.
Int. Arch. Allergy 35, S. 445 - 455, 1969.
- (77) Lüders, G.:
Haut.
In: Kuemmerle, H. P., Goossens, N. (Hrsg.): Klinik und
Therapie der Nebenwirkungen. 2. Auflage, Thieme, Stuttgart,
1973, S. 949 - 956.
- (78) Mathies, H.:
Antirheumatika und Urikosurika.
In: Kuemmerle, H. P., Goossens, N. (Hrsg.): Klinik und
Therapie der Nebenwirkungen. 2. Auflage, Thieme, Stuttgart,
1973, S. 929 - 931.
- (79) Mathies, H., Closhen, P.:
Die Spondylitis ankylopoetica.
Zschr. Allgemeinmedizin 45, S. 133 - 139, 1969.
- (80) Mathies, H., Gaedicke, H.:
Der Einfluß von Penicillamin auf den Rheumafaktor im
in vitro-Versuch.
Klin. Wschr. 45, S. 849 - 850, 1967.

- (81) Mathies, H., Schötz, H., Schuh, M.:
Erfahrungen mit D-Penicillamin bei der chronischen
Polyarthrititis.
Med. Klin. 65, S. 1929 - 1933, 1970.
- (82) Miehke, K.:
Die Rheumafibel.
2. Auflage, Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 1967.
- (83) Miehke, K.:
Die Behandlung der chronischen Polyarthrititis mit
D-Penicillamin.
Therapiewoche 21, S. 1869 - 1871, 1971.
- (84) Miehke, K.:
Chronische Polyarthrititis - therapeutische Möglichkeiten.
Therapeutische Berichte (Bayer) 45, S. 95 - 101, 1973.
- (85) Miehke, K.:
Die chronische Polyarthrititis (Rheumatoide Arthritis) und
ihr heutiges therapeutisches Konzept.
Kurzmonographien Sandoz 11, 1974.
- (86) Miehke, K., Jentsch, D.:
Der heutige Stand der D-Penicillamin-Therapie der
chronischen Polyarthrititis.
Therapiewoche 23, S. 3072 - 3081, 1973.
- (87) Miehke, K., Kohlhardt, I.:
Über die immuno-depressorische Wirkung von D-Penicillamin
in der Behandlung der progredient-chronischen
Polyarthrititis.
Z. Rheumaforsch. 26, S. 56 - 65, 1967.
- (88) Miehke, K., Kohlhardt, I., Wirth, B., Kafarnik, U.:
Zur Basistherapie der progredient chronischen
Polyarthrititis.
Ther. Gegenw. 109, S. 1399 - 1410, S. 1577 - 1587, S. 1714
- 1726, 1970.
- (89) Müller, U. S., Wagner, H., Wirth, W., Junge-Hülsing, G.,
Hauss, W. H.:
Die mesenchymsuppressive Wirkung von D-Penicillamin.
Arzneim.-Forsch. 21, S. 679 - 683, 1971.
- (90) Müller, W.:
Die immunologischen Grundlagen der Rheumatoiden Arthritis.
Der Rheumatismus, Band 42, Steinkopff, Darmstadt, 1974,
S. 11 - 13.
- (91) Nimni, M. E.:
A defect in the intramolecular and intermolecular cross-
linking of collagen caused by penicillamine. I. Metabolic
and functional abnormalities in soft tissues.
J. Biol. Chem. 243, S. 1457 - 1466, 1968.

- (92) Nimni, M. E., Bavetta, L. A.:
Collagen defect induced by penicillamine.
Science 150, S. 905 - 907, 1965.
- (93) Nimni, M. E., Deshmukh, K., Gerth, N., Bavetta, L. A.:
Changes in collagen metabolism associated with
administration of penicillamine and various amino and
thiol compounds.
Biochem. Pharmacol. 18, S. 707 - 714, 1969.
- (94) Offermanns, H., Eggenschwiller, H.:
Chemie des D-Penicillamins.
Therapeutische Berichte (Bayer) 45, S. 102 - 105, 1973.
- (95) Ogryzlo, M. A., Rosen, P. S.:
Ankylosing (Marie - Strumpell) Spondylitis.
Postgrad. med. J. 45, S. 182 - 188, 1969.
- (96) Pavelka, K., Susta, A., Sobeslavsky, C.:
A Contribution to the Mechanism of Action of
D-Penicillamine in the Treatment of Rheumatoid Arthritis.
In: Müller, W., Harwerth, H.-G., Fehr, K. (Hrsg.):
Rheumatoid Arthritis. Academic Press, London - New York,
1971, S. 665 - 671.
- (97) Payne, R. W., Cahill, C. L.:
Therapeutic studies of D-penicillamine in the treatment
of rheumatoid arthritis.
J. Okla. Acad. Ass. 62, S. 487 - 491, 1969.
- (98) Perings, E., Junge, U., Lubrich, E.:
Untersuchungen zur antiexsudativen Wirkung von
D-Penicillamin.
Vortrag: 81. Tag. Dtsch. Ges. Inn. Med., Wiesbaden, 1975.
- (99) Perings, E., Junge, U., Schumann, E., Schulze, F.,
Hauswaldt, C.:
Die Wirkung von D-Penicillamin auf das Knochenmark der
Ratte.
Vortrag: 80. Tag. Dtsch. Ges. Inn. Med., Wiesbaden, 1974.
- (100) Planas-Bohne, F.:
Pharmakokinetische Untersuchungen an ^{14}C -markiertem
Penicillamin.
Arzneim.-Forsch. 22, S. 1426 - 1433, 1972.
- (101) Plenert, W., Heine, W.:
Normalwerte.
4. Auflage, Volk und Gesundheit, Berlin, 1973.
- (102) Preuss, R., Schaaf, W., Maerker-Alzer, G., Schumacher, K.:
In vitro- und in vivo-Untersuchungen über den Einfluß von
D-Penicillamin auf die Immunantwort.
Vortrag: 80. Tag. Dtsch. Ges. Inn. Med., Wiesbaden, 1974.
- (103) Pütter, J.:
Biochemie des D-Penicillamins.
Der Rheumatismus, Band 42, Steinkopff, Darmstadt, 1974,
S. 115 - 121.

- (104) Redford, J. B.:
Classification of rheumatic diseases.
Arthritis and physical medicine. - Phys. med. Libr. 1969,
S. 1 - 16.
- (105) Ropes, M. W., Bennett, G. A., Cobb, S., Jacox, R. F.,
Jessar, R. A.:
American Rheumatism Association criteria for rheumatoid
arthritis.
Bull. Rheum. Dis. 9, S. 175 - 176, 1958.
- (106) Ruiz-Torres, A.:
Über den Mechanismus der Penicillaminwirkung auf den
Kollagenstoffwechsel.
Arzneim.-Forsch. 18, S. 594 - 597, 1968.
- (107) Ruiz-Torres, A.:
Zur Frage der Penicillaminwirkung auf die Kollagensynthese.
Arzneim.-Forsch. 24, S. 43 - 45, 1974.
- (108) Ruiz-Torres, A.:
Zur Pharmakokinetik und zum Stoffwechsel von D- und L-
Penicillamin. 2. Mitteilung: Verteilung von D- und L-
Penicillamin-¹⁴C im Organismus der Ratte nach peroraler
Verabfolgung.
Arzneim.-Forsch. 24, S. 1043- 1046, 1974.
- (109) Ruiz-Torres, A., Kürten, I.:
Zur Pharmakokinetik und zum Stoffwechsel von D- und L-
Penicillamin. 3. Mitteilung: Resorption, Ausscheidung und
Metabolisierung.
Arzneim.-Forsch. 24, S. 1258 - 1261, 1974.
- (110) Schilling, F.:
Das klinische Bild der Spondylitis ankylopoetica.
Med. Welt 43, S. 2334 - 2343, 1968.
- (111) Schmidt, K. L., Jakovlev, V.:
D-Penicillamin bei der Adjuvans-Arthritis der Ratte.
Der Rheumatismus, Band 42, Steinkopff, Darmstadt, 1974,
S. 132 - 137.
- (112) Schneider, W.:
Die Wirkung von Penicillamin auf pathologische
Makroglobuline.
Münch. med. Wschr. 109, S. 531 - 535, 1967.
- (113) Schumacher, K., Maerker-Alzer, G., Schaaf, W.:
Influence of D-Penicillamine on the Immune Response of
Mice.
Arzneim.-Forsch. 25, S. 600 - 603, 1975.
- (114) Schumacher, K., Maerker-Alzer, G., Preuss, R.:
Effect of D-Penicillamine on Lymphocyte Function.
Arzneim.-Forsch. 25, S. 603 - 606, 1975.

- (115) Steinbrocker, O., Traeger, C. H., Batterman, R. C.:
Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis.
J. Amer. med. Ass. 140, S. 659 - 662, 1949.
- (116) Sternlieb, I.:
Penicillamine and the nephrotic syndrome.
J. Amer. med. Ass. 198, S. 1311 - 1312, 1966.
- (117) Uitto, J.:
Effect of D-penicillamine on collagen biosynthesis in
organ culture.
Biochim. Biophys. Acta 194, S. 498 - 503, 1969.
- (118) Vorlaender, K.O.:
Auto-Aggression.
Hippokrates 43, S. 267 - 280, 1972.
- (119) Vorlaender, K. O.:
Immunologie der chronischen Polyarthrititis.
Vortrag: Symposium "D-Penicillamin bei der chronischen
Polyarthrititis", Wien, 1972.
- (120) Waskönig, F. W., Meyer, W.:
Zur Basistherapie der chronischen Polyarthrititis mit
D-Penicillamin.
Münch. med. Wschr. 115, S. 2047 - 2050, 1973.
- (121) Weissmann, G.:
Lysosomes and the Mediation of Tissue Injury in Arthritis.
In: Müller, W., Harwerth, H.-G., Fehr, K. (Hrsg.):
Rheumatoid Arthritis. Academic Press, London - New York,
1971, S. 141 - 154.
- (122) Wenzl, H., Kludas, M.:
Probleme der Penicillamin-Behandlung von Patienten mit
Zystinsteinen.
Münch. med. Wschr. 112, S. 2187 - 2190, 1970.
- (123) Zimmermann, B. K., Balda, B.-R.:
Untersuchungen über die Löslichkeit von Hautkollagen bei
Sklerodermie und den Effekt von D-Penicillamin.
Arch. Derm. Forsch. 243, S. 357 - 363, 1972.
- (124) Zuckner, J., Ramsey, R. H., Dorner, W., Gartner, G. E.:
D-penicillamine in rheumatoid arthritis.
Arthr. Rheum. 13, S. 131 - 138, 1970.

A N H A N G

WIRKUNG UND NEBENWIRKUNGEN VON D-PENICILLAMIN (DATENERFASSUNG) I		Nr.
1. NAME: _____, Kl.Nr.: _____		
geb.am: _____, Geschlecht ($\sigma^2 = 1$, $\varphi^2 = 2$): _____		
Alter bei Beginn der D-Penicillamin-Therapie (Jahre): _____		
2. DIAGNOSE: _____ (), Stadium (n. Steinbrocker: 1 2 3 4): _____		
Erkrankung seit (Jahre): _____		
seropositiv = 1, seronegativ = 2: _____		
3. BEHANDLUNG mit D-Penicillamin:		
Therapiebeginn mit D-Penicillamin: _____ (Artamin, Metalcaptase, Trotovol)		
registrierter Behandlungszeitraum bis: _____		
Behandlungsdauer: _____ Tg., _____ Wo., _____ Mo., _____ in Tagen		
Langzeitbehandlung (nein = 0, ≥ 3 Mo. = 1, ≥ 6 Mo. = 2, ≥ 1 Jahr = 3, über 2 Jahre = 4): _____		
4. DOSIERUNG von D-Penicillamin: einschleichend = 1, nicht = 2: _____		
zu Beginn (pro die): = _____ mg, ab: _____ = _____ mg,		
ab: _____ = _____ mg, ab: _____ = _____ mg,		
ab: _____ = _____ mg, ab: _____ = _____ mg		
Gesamtdosis während der Therapie- bzw. Beobachtungszeit (g): _____		
5. ZUSATZTHERAPIE (medikamentös): ja = 1, nein = 2 _____		
mit: _____		
6. VORBEHANDLUNG (medikamentös): ja = 1, nein = 2 _____		
mit: _____		
7. KLINISCHER EFFEKT (nach Bewertungsschema):		
sehr gut = 1, gut = 2, befriedigend = 3, nicht gebessert = 4, _____		
verschlechtert = 5, ohne Bewertung = 0		
Bemerkungen: _____		

8. NEBENWIRKUNGEN von D-Penicillamin:

Nebenwirkung:	Tg. seit Th. Beginn:	Tg. bis Bess./Verschw.
1. _____	_____	_____
2. _____	_____	_____
3. _____	_____	_____
4. _____	_____	_____
5. _____	_____	_____

Anzahl der Nebenwirkungen (keine = 0): _____

9. ABBRUCH der D-Penicillamin-Behandlung:

a) Abbruchgrund: Nebenwirkung = 1, sonstige Gründe = 2, kein Abbruch = 0

Zeit seit Therapiebeginn: _____ Tg., _____ Wo., _____ Mo., in Tagen

bei Abbruch wegen Nebenwirkung Nr. der Nebenwirkung(en) aus 8: _____

b) Besserung / Verschwinden der Nebenwirkung(en) nach Abbruch

nein = 1, Besserung / Verschwinden = 2, keine Angabe = 0: _____

Zeit von Abbruch bis Besserung / Verschwinden (Tage):

1. _____, 2. _____, 3. _____, 4. _____, 5. _____

c) Wiederaufnahme der Therapie nach Abbruch

ja = 1, nein = 2 _____

Tage nach Abbruch: _____, Dosis: _____ mg/die

d) erneuter Abbruch nach Wiederaufnahme:

ja = 1, nein = 2 _____

Grund: _____, Tage n. Wiederaufnahme: _____

10. DOSISREDUKTION wegen Nebenwirkung(en):

ja = 1, nein = 2 _____

Nr der Nebenwirkung(en) aus 8:

Verschwinden der Nebenwirkg. nach Reduktion:

ja = 1, nein = 2, k.A. = 0 _____

Wiederauftreten nach erneuter Dosiserhöhung:

ja = 1, nein = 2, _____

kein Auftreten, da Dosis nicht erhöht = 3 _____

Bemerkungen:

I. LABORPARAMETER

a) Blutsenkungsgeschwindigkeit (mm): zu Beginn: = ____ / ____ ,

nach ____ Tg. = ____ / ____ , nach ____ Tg. = ____ / ____ ,

nach ____ Tg. = ____ / ____ , nach ____ Tg. = ____ / ____ ,

nach ____ Tg. = ____ / ____ , nach ____ Tg. = ____ / ____ ,

nach ____ Tg. = ____ / ____ , nach ____ Tg. = ____ / ____ .

Behandlungszeit (Schlüssel): ____ ▷ Anfangswert: ____ ▷

Veränderung (Schlüssel): ____ ▷ Endwert: ____ ▷

b) Titer der Rheumafaktoren: zu Beginn: = 1: ____ ,

nach ____ Tg. = 1: ____ , nach ____ Tg. = 1: ____ ,

nach ____ Tg. = 1: ____ , nach ____ Tg. = 1: ____ .

Behandlungszeit (Schlüssel): ____ ▷

Veränderung (Schlüssel): ____ ▷

c) Kupferwert im Serum ($\mu\text{g} / 100 \text{ ml}$): zu Beginn: = ____ ,

nach ____ Tg. = ____ , nach ____ Tg. = ____ ,

nach ____ Tg. = ____ , nach ____ Tg. = ____ .

Behandlungszeit (Schlüssel): ____ ▷ Anfangswert: ____ ▷

Veränderung (Schlüssel): ____ ▷ Endwert: ____ ▷

d) Hämoglobinwert ($\text{g} / 100 \text{ ml}$): zu Beginn: = ____ ,

nach ____ Tg. = ____ , nach ____ Tg. = ____ ,

nach ____ Tg. = ____ , nach ____ Tg. = ____ .

Behandlungszeit (Schlüssel): ____ ▷ Anfangswert: ____ ▷

Veränderung (Schlüssel): ____ ▷ Endwert: ____ ▷

e) Leukozytenzahl (pro mm^3): zu Beginn: = ____ ,

nach ____ Tg. = ____ , nach ____ Tg. = ____ ,

nach ____ Tg. = ____ , nach ____ Tg. = ____ .

Behandlungszeit (Schlüssel): ____ ▷ Anfangswert: ____ ▷

Veränderung (Schlüssel): ____ ▷ Endwert: ____ ▷

BEWERTUNGSSCHEMA FÜR DEN KLINISCHEN EFFEKT

Prüfer 1

Name:

Kl. Nr.

Nr.:

Aussage	Besserung			gleich	Verschlechterung		
	+	+	+		-	-	-
1. Schwellung							
2. Bewegungsschmerz							
3. Bewegungseinschränkung							
4. Morgensteifigkeit							
5. Subjektive Angaben des Patienten							

Bewertung: 9 - 10 + sehr gut (1)
 6 - 8 + gut (2)
 3 - 5 + befriedigend (3)
 0 - 2 + nicht gebessert (4)
 unter 0 + verschlechtert (5)

Ergebnis: +

Summe

ergibt →

BEWERTUNGSSCHEMA FÜR DEN KLINISCHEN EFFEKT

Prüfer 2

Name:

Kl. Nr.

Nr.:

Aussage	Besserung			gleich	Verschlechterung		
	+	+	+		-	-	-
1. Schwellung							
2. Bewegungsschmerz							
3. Bewegungseinschränkung							
4. Morgensteifigkeit							
5. Subjektive Angaben des Patienten							

Bewertung: 9 - 10 + sehr gut (1)
 6 - 8 + gut (2)
 3 - 5 + befriedigend (3)
 0 - 2 + nicht gebessert (4)
 unter 0 + verschlechtert (5)

Ergebnis: +

Summe

ergibt →

WIRKUNG UND NEBENWIRKUNGEN VON D-PENICILLAMIN (SCHLÜSSEL)

1. Geschlecht		Symptome am Blutbild (allgemein)	= 50
männlich = 1, weiblich = 2		Eosinophilie	= 51
2. Erkrankung (Diagnose)		Thrombozytopenie	= 52
chronische Polyarthritis	= 1	Leukozytopenie	= 53
Spondylitis ankylopoetica	= 2	Agranulozytose	= 54
Arthritis psoriatica	= 3	sonstige	= 59
Sklerodermie	= 4	sonstige Symptome (allgemein)	= 60
3. Behandlungszeit		Fieber	= 61
Kurzzeitbehandlung (unter 3 Monaten)	= 0	Herz-Kreislauf-Beschwerden	= 62
Langzeitbehandlung bis 6 Monate	= 1	Ödeme	= 63
bis 9 Monate	= 2	Gewichtsverlust	= 64
bis 12 Monate	= 3	Alopezie	= 65
über 12 Monate	= 4	Schwäche / Muskelschwäche	= 66
4. Dosierungsart		sonstige	= 69
einschleichende Dosierung	= 1	7. Abbruchart	
nichteinschleichende Dosierung	= 2	Abbruch wegen Nebenwirkung	= 1
5. Klinische Effekt		Abbruch aus sonstigen Gründen	= 2
sehr gut	= 1	klinischer Effekt ohne Bewertung, da Therapiezeit zu kurz (unter 10 Tagen)	= 3
gut	= 2	8. Laborparameter	
befriedigend	= 3	a) Behandlungs-/ Beobachtungszeit	
nicht gebessert	= 4	unter 3 Monaten	= 0
verschlechtert	= 5	bis 6 Monate	= 1
ohne Bewertung	= 0	bis 9 Monate	= 2
6. Nebenwirkungen		bis 12 Monate	= 3
Symptome an Haut und Schleimhaut (allg.)	= 10	über 12 Monate	= 4
Pruritus	= 11	Kurzzeitbehandlung = 0	
Urtikaria	= 12	Langzeitbehandlung = 1 - 4	
Exanthem	= 13	b) Veränderung der Laborwerte während der Therapie (außer RF-Titer)	
Erythem	= 14	Laborwert während der Behandlung:	
Schleimhautaffektion	= 15	gleich geblieben	= 1
sonstige	= 19	gefallen	= 2
Symptome am Nervensystem (allgemein)	= 20	gestiegen	= 3
Geschmacksstörung	= 21	Anmerkung:	
Nausea	= 22	Zusatz zu Schlüssel 1	
Inappetenz	= 23	gleich geblieben (= 1) einschließlich	
Schlafstörung	= 24	Änderung bei BKS von ± 5 mm	
Sehstörung	= 25	Cu von $\pm 10 \mu\text{g}$	
Kopfschmerzen	= 26	Hb von $\pm 0,5 \text{ g\%}$	
sonstige	= 29	Leukozyten von $\pm 500/\text{mm}^3$	
Symptome an den Nieren (allgemein)	= 30	c) Veränderung des Titers der Rheumafaktoren	
Erythrozyturie	= 31	RF-Titer während der Behandlung:	
Proteinurie	= 32	gleich geblieben (einschließlich	
nephrotisches Syndrom	= 33	Änderung um ± 1 Stufe)	= 1
sonstige	= 39	gefallen um 2 Stufen	= 2
Symptome an den Verdauungsorganen (allg.)	= 40	gefallen um 3 Stufen und mehr	= 3
gastrische Beschwerden	= 41	gestiegen um 2 Stufen	= 4
Emesis	= 42	gestiegen um 3 Stufen und mehr	= 5
Diarrhoe	= 43		
Obstipation	= 44		
sonstige	= 49		

STATISTIK

Alle folgenden Prüfungen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Zur Berechnung wurden die Daten in sogenannten $m \times n$ - bzw. Vierfelder-Tafeln zusammengefasst. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde stets mit p gleich 0,05 angenommen. Die Zahlenwerte in Nr. 2a bis 19b gelten für chronische Polyarthrititis bei einschleichender Dosierung des Medikamentes.

Abhängigkeit des klinischen Effektes von der Dosierungsart

(1)

Dosierungsart	klinischer Effekt				Summe
	sehr gut/gut	befriedig	gleich gebl.	verschlechtert	
einschleichend	169	125	56	4	348
nichteinschleichend	69	51	20	3	143
Summe	238	176	76	7	491

Chi-Quadrat = 0,6383, FG = 3; keine Signifikanz

Abhängigkeit des klinischen Effektes vom Stadium der Erkrankung

a) bei Kurzzeitbehandlung

(2a)

klinischer Effekt	Stadium der Erkrankung			Summe
	I	II	III/IV	
sehr gut/gut	19	60	23	102
befriedigend	5	36	51	92
gleich gebl./versch.	3	11	27	41
Summe	27	107	101	235

Chi-Quadrat = 34,1925, FG = 4; signifikanter Unterschied

b) bei Langzeitbehandlung

(2b)

klinischer Effekt	Stadium der Erkrankung			Summe
	I	II	III/IV	
sehr gut/gut	13	40	14	67
befr./gleich/versch.	1	12	33	46
Summe	14	52	47	113

Chi-Quadrat = 30,1936, FG = 2; signifikanter Unterschied

Abhängigkeit des klinischen Effektes von der Behandlungszeit

(3)

Behandlungszeit	klinischer Effekt				Summe
	sehr gut/gut	befriedig.	gleich gebl.	verschlechl.	
Kurzzeitbehandlung	102	92	39	2	235
Langzeitbehandlung	67	33	11	2	113
Summe	169	125	50	4	348

Chi-Quadrat = 9,1176, FG = 3; signifikanter Unterschied

Abhängigkeit des klinischen Effektes von der Serologie

(4)

Serologie	klinischer Effekt			Summe
	sehr gut/gut	befriedig.	gleich/verschl.	
seropositiv	131	95	44	270
seronegativ	38	30	10	78
Summe	169	125	54	348

Chi-Quadrat = 0,6612, FG = 2; keine Signifikanz

Abhängigkeit zwischen den Endwerten der Blutsenkungsgeschwindigkeit und den Ausgangswerten

a) bei Kurzzeitbehandlung

(5a)

Anfangswert	Endwert im Vergleich zum Anfangswert			Summe
	gleich geblieben	gefallen	gestiegen	
normal	25	2	4	31
erhöht	60	109	35	214
Summe	85	111	39	235

Chi-Quadrat = 22,6775, FG = 2; signifikanter Unterschied

b) bei Langzeitbehandlung

Anfangswert	Endwert im Vergleich zum Anfangswert			Summe
	gleich geblieben	gefallen	gestiegen	
normal	10	2	2	14
erhöht	31	57	11	99
Summe	41	59	13	113

Chi-Quadrat = 9,9440, FG = 2; signifikanter Unterschied

Abhängigkeit des Verhaltens der Blutsenkungsgeschwindigkeit von der Behandlungszeit

(6)

Behandlungszeit	Endwert im Vergleich zum Anfangswert			Summe
	gleich geblieben	gefallen	gestiegen	
Kurzzeitbehandlung	85	11	39	235
Langzeitbehandlung	41	59	13	113
Summe	126	70	52	248

Chi-Quadrat = 1,6356, FG = 2; keine Signifikanz

Abhängigkeit der Endwerte des Titers der Rheumafaktoren von den Titerstufen zu Therapiebeginn

a) bei Kurzzeitbehandlung

(7a)

Anfangswert	Endwert im Vergleich zum Anfangswert			Summe
	gleich geblieben	gefallen	gestiegen	
bis 1:640	65	1	1	67
über 1:640	85	1	1	87
Summe	150	2	2	154

Chi-Quadrat = 5,6340, FG = 2; keine Signifikanz

b) bei Langzeitbehandlung

(7b)

Anfangswert	Endwert im Vergleich zum Anfangswert			Summe
	gleich geblieben	gefallen	gestiegen	
bis 1:640	24	16	1	41
über 1:640	20	19	1	40
Summe	44	35	2	81

Chi-Quadrat-Test nicht anwendbar

Abhängigkeit des Verhaltens des Titers der Rheumafaktoren von der Behandlungszeit

(8)

Behandlungszeit	Endwert im Vergleich zum Anfangswert			Summe
	gleich geblieben	gefallen	gestiegen	
Kurzzeitbehandlung	150	19	11	180
Langzeitbehandlung	44	35	4	83
Summe	194	54	15	263

Chi-Quadrat = 24,0001, FG = 2; signifikanter Unterschied

Abhängigkeit zwischen den Endwerten des Serumpupfers und den Ausgangswerten zu Therapiebeginn

a) bei Kurzzeitbehandlung

(9a)

Anfangswert	Endwert im Vergleich zum Anfangswert			Summe
	gleich geblieben	gefallen	gestiegen	
normal	13	2	14	29
erhöht	23	29	12	64
Summe	36	31	26	93

Chi-Quadrat = 15,4659, FG = 2; signifikanter Unterschied

b) bei Langzeitbehandlung

(9b)

Anfangswert	Endwert im Vergleich zum Anfangswert			Summe
	gleich geblieben	gefallen	gestiegen	
normal	10	1	5	16
erhöht	8	26	5	39
Summe	18	27	10	55

Chi-Quadrat = 16,6650, FG = 2; signifikanter Unterschied

Abhängigkeit im Verhalten des Serumpupfers von der Behandlungszeit

(10)

Behandlungszeit	Endwert im Vergleich zum Anfangswert			Summe
	gleich geblieben	gefallen	gestiegen	
Kurzzeitbehandlung	36	31	26	93
Langzeitbehandlung	18	27	10	55
Summe	54	58	36	148

Chi-Quadrat = 4,6028, FG = 2; keine Signifikanz

Abhängigkeit zwischen den Endwerten des Hämoglobingehaltes und den Ausgangswerten zu Therapiebeginn

a) bei Kurzzeitbehandlung

(11a)

Anfangswert	Endwert im Vergleich zum Anfangswert			Summe
	gleich geblieben	gefallen	gestiegen	
normal	72	52	17	141
erniedrigt	51	11	32	94
Summe	123	63	49	235

Chi-Quadrat = 26,5080, FG = 2; signifikanter Unterschied

b) bei Langzeitbehandlung

(11b)

Anfangswert	Endwert im Vergleich zum Anfangswert			Summe
	gleich geblieben	gefallen	gestiegen	
normal	37	14	16	67
erniedrigt	12	7	27	46
Summe	49	21	43	113

Chi-Quadrat = 14,5092, FG = 2; signifikanter Unterschied

Abhängigkeit des Verhaltens des Hämoglobin Gehaltes von der Behandlungszeit

(12)

Behandlungszeit	Endwert im Vergleich zum Anfangswert			Summe
	gleich geblieben	gefallen	gestiegen	
Kurzzeitbehandlung	127	63	49	239
Langzeitbehandlung	49	21	43	113
Summe	176	84	92	348

Chi-Quadrat = 11,9364, FG = 2; signifikanter Unterschied

Abhängigkeit zwischen den Endwerten der Leukozytenzahl und den Ausgangswerten zu Therapiebeginn

a) bei Kurzzeitbehandlung

(13a)

Anfangswert	Endwert im Vergleich zum Anfangswert			Summe
	gleich geblieben	gefallen	gestiegen	
normal	82	69	53	204
erhöht	2	28	1	31
Summe	84	97	54	235

Chi-Quadrat = 35,1615, FG = 2; signifikanter Unterschied

b) bei Langzeitbehandlung

(13b)

Anfangswert	Endwert im Vergleich zum Anfangswert			Summe
	gleich geblieben	gefallen	gestiegen	
normal	42	35	23	100
erhöht	2	10	1	13
Summe	44	45	24	113

Chi-Quadrat = 8,4298, FG = 2; signifikanter Unterschied

Abhängigkeit im Verhalten der Leukozytenzahl von der Behandlungszeit

(14)

Behandlungszeit	Endwert im Vergleich zum Anfangswert			Summe
	gleich geblieben	gefallen	gestiegen	
Kurzzeitbehandlung	84	97	54	235
Langzeitbehandlung	44	45	24	113
Summe	128	142	78	348

Chi-Quadrat = 0,3480, FG = 2; keine Signifikanz

Abhängigkeit zwischen klinischem Effekt und den Endwerten der Laborparameter bei der Therapie

1. Blutsenkungsgeschwindigkeit

a) bei Kurzzeitbehandlung

(15a)

Endwert im Vergleich zum Anfangswert	klinischer Effekt			Summe
	sehr gut / gut	befriedig.	gleich / verschl.	
gleich geblieben	34	36	15	85
gefallen	60	41	10	111
gestiegen	8	15	16	39
Summe	102	92	41	235

Chi-Quadrat = 25,1450, FG = 4; signifikanter Unterschied

b) bei Langzeitbehandlung

(15b)

Endwert im Vergleich zum Anfangswert	klinischer Effekt		Summe
	sehr gut / gut	befried. / gleich / vers.	
gleich geblieben	21	20	41
gefallen	45	14	59
gestiegen	1	12	13
Summe	67	46	113

Chi-Quadrat = 22,4983, FG = 2; signifikanter Unterschied

2. Titer der Rheumafaktoren

a) bei Kurzzeitbehandlung

(16a)

Endwert im Vergleich zum Anfangswert	klinischer Effekt		Summe
	sehr gut / gut	befried. / gleich / vers.	
gleich geblieben	63	87	150
gefallen	10	9	19
gestiegen	2	9	11
Summe	75	105	180

Chi-Quadrat = 4,7160, FG = 2; keine Signifikanz

b) bei Langzeitbehandlung

(16b)

Endwert im Vergleich zum Anfangswert	klinischer Effekt		Summe
	sehr gut / gut	befried. / gleich / vers.	
gleich geblieben	28	16	44
gefallen	22	13	35
gestiegen	1	1	2
Summe	51	30	81

Chi-Quadrat-Test nicht anwendbar

3. Serumkupfer

a) bei Kurzzeitbehandlung

(17a)

Endwert im Vergleich zum Anfangswert	klinischer Effekt		Summe
	sehr gut / gut	befried. / gleich / vers.	
gleich geblieben	1	2	3
gefallen	1	5	6
gestiegen	1	1	2
Summe	3	8	11

Chi-Quadrat = 0,6603, FG = 2; keine Signifikanz

b) bei Langzeitbehandlung

(17b)

Endwert im Vergleich zum Anfangswert	klinischer Effekt		Summe
	sehr gut / gut	befried. / gleich / vers.	
gleich geblieben	1	1	2
gefallen	8	2	10
gestiegen	1	3	4
Summe	10	6	16

Chi-Quadrat = 0,1650, FG = 2; keine Signifikanz

4. Hämoglobingehalt

a) bei Kurzzeitbehandlung

(18a)

Endwert im Vergleich zum Anfangswert	klinischer Effekt		Summe
	sehr gut / gut	befried. / gleich / vers.	
gleich geblieben	59	68	127
gefallen	24	39	63
gestiegen	13	16	29
Summe	96	123	219

Chi-Quadrat = 1,0810, FG = 2; keine Signifikanz

b) bei Langzeitbehandlung

(18b)

Endwert im Vergleich zum Anfangswert	klinischer Effekt		Summe
	sehr gut / gut	befried./gleich/vers.	
gleich geblieben	32	17	49
gefallen	11	10	21
gestiegen	24	19	43
Summe	67	46	113

Chi-Quadrat = 1,3560, FG = 2; keine Signifikanz

5. Leukozytenzahl

a) bei Kurzzeitbehandlung

(19a)

Endwert im Vergleich zum Anfangswert	klinischer Effekt		Summe
	sehr gut / gut	befried./gleich/vers.	
gleich geblieben	39	45	84
gefallen	39	58	97
gestiegen	24	30	54
Summe	102	133	235

Chi-Quadrat = 0,7520, FG = 2; keine Signifikanz

b) bei Langzeitbehandlung

(19b)

Endwert im Vergleich zum Anfangswert	klinischer Effekt		Summe
	sehr gut / gut	befried./gleich/vers.	
gleich geblieben	26	18	44
gefallen	26	19	45
gestiegen	15	9	24
Summe	67	46	113

Chi-Quadrat = 0,1469, FG = 2; keine Signifikanz

Abhängigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen unter D-Penicillin-amin von etwaiger Vorbehandlung mit anderen Basistherapeutika

(20)

	Patienten		Summe
	mit Vorbehandlung	ohne Vorbehandlung	
Patienten mit Nebenwirkungen	148	51	199
Patienten ohne Nebenwirkungen	308	145	453
Summe	456	196	652

Chi-Quadrat = 2,2584, FG = 1; keine Signifikanz

Abhängigkeit der Nebenwirkungshäufigkeit von der Dosierungsart
(21)

	Dosierungsart		Summe
	einschleichend	nichteinschleichend	
Patienten mit Nebenwirkungen	134	65	199
Patienten ohne Nebenwirkungen	319	134	453
Summe	453	199	652

Chi-Quadrat = 0,4827, FG = 1; keine Signifikanz

Abhängigkeit der Häufigkeit von Haut- und Schleimhauterscheinungen von der etwaigen Vitamin B₆ - Zusatzmedikation

(22)

Patienten mit:	Haut-/Schleimhaut- erscheinungen	Sonstigen Nebenwirkungen	Summe
Nebenwirkungen unter Vitamin B ₆	11	27	38
Nebenwirkungen ohne Vitamin B ₆	51	110	161
Summe	62	137	199

Chi-Quadrat = 0,0174, FG = 1; keine Signifikanz

An dieser Stelle gilt mein besonderer Dank
Herrn Prof. Dr. med. K. Miehle
für die Überlassung des Themas und die Ermöglichung
dieser Arbeit sowie für seine Unterstützung bei der
Durchführung.

Auch danke ich für die Hilfe bei der statistischen
Bearbeitung dem Institut für Medizinische Statistik
und Dokumentation der Universität Mainz (Leitung:
Prof. Dr. Dr. S. Koller), insbesondere
Frau Dipl.-Math. M. Budenz.

✓

Diese Arbeit widme ich meiner Frau Erika.



LEBENS LAUF

Am 20. März 1938 wurde ich als Sohn der Eheleute Karl Reis und Philippine, geb. Heil, in Kaiserslautern geboren.

Ich besuchte die Volksschule bis zur sechsten Klasse und trat danach in das Staatliche Neusprachliche Gymnasium in Kaiserslautern über. Dort legte ich im März 1960 die Reifeprüfung ab.

Nach Tätigkeit in der Datenverarbeitung und Teilnahme an einer viersemestrigen Ausbildung bestand ich vor der Industrie- und Handelskammer Konstanz im Februar 1966 die Abschlußprüfung zum Staatlich geprüften Programmierer.

Von 1966 bis 1970 war ich zunächst Chefprogrammierer im Bereich Dokumentation und Statistik, danach Sachbearbeiter für Dokumentation und Datenverarbeitung bei der pharmazeutischen Industrie.

Im Wintersemester 1970/71 begann ich an der Johannes-gutenberg-Universität Mainz das Studium der Medizin. Die Naturwissenschaftliche Vorprüfung legte ich im Herbst 1971, die Ärztliche Vorprüfung im Frühjahr 1973 ab. Während der klinischen Semester blieb ich an der Universität Mainz. Am 16. Juli 1976 hatte ich die Ärztliche Prüfung bestanden.





